

# Leren en geheugen

Citation for published version (APA):

Jolles, J. (1985). Leren en geheugen: neuropsychologische en neurobiologische aspecten. In *DEMENTIE* (pp. 15-65). Springer Media B.V..

**Document status and date:**

Published: 01/01/1985

**Document Version:**

Publisher's PDF, also known as Version of record

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## 2 Leren en geheugen

### *Neuropsychologische en neurobiologische aspecten*

#### 2-1 Inleiding

Van de gedrags-, emotionele en cognitieve functiestoornissen die het kenmerk zijn van een zich ontwikkelende seniele dementie zijn leer- en geheugenproblemen een belangrijk aspect. Niet alleen komen geheugenklachten vaak als allereerste voor bij dementerende personen, maar ook bij 'normale veroudering' spelen klachten over afnemende geheugenfuncties een rol (Jolles en Hijman, 1983). Er wordt dan ook verhoudingsgewijs veel wetenschappelijk onderzoek uitgevoerd naar leren en geheugen en het cerebrale substraat daarvan. Er is zelfs een internationaal wetenschappelijk forum dat zulks in haar naam heeft opgenomen: 'International study group on the Pharmacology of Memory Disorders associated with Aging'. Behalve dat er patiëntgebonden wetenschappelijk onderzoek plaatsvindt, wordt er bovendien veel fundamenteel-preklinisch onderzoek bij zowel de mens als bij proefdieren verricht. De gegevens daarvan kunnen ons inzicht vergroten in de aard van de leer- en geheugenstoornissen bij veroudering en dementie, en het cerebrale substraat daarvan.

Dit hoofdstuk beoogt een overzicht te geven van die aspecten van het leer- en geheugenonderzoek, die relevant kunnen zijn voor ons begrip van de stoornissen die zo vaak bij veroudering optreden. Veel aandacht wordt gegeven aan de beschrijving van verschillende soorten geheugenstoornis en de relatie met onderliggende neuroanatomische structuren (de neuropsychologische benaderingswijze). Hetzelfde geldt voor belangrijke aspecten van het neurobiologische perspectief, de neuronale microstructuur en moleculaire aspecten. Er wordt geen aandacht gegeven aan het -- op zichzelf belangrijke -- fundamentele onderzoek bij lagere diersoorten, zoals de slak en ook het elektrofysiologische onderzoek komt alleen en passant ter sprake (par. 2-4). Er wordt naar gestreefd een rode draad aan te geven in alle geheugenonderzoek, of dat nu met patiënten plaatsvindt of met macromoleculen in een hippocampuscel. Daarom wordt veel aandacht besteed aan bestaande geheugenmodellen, zoals die vanuit de verschillende disciplines en invalshoeken zijn geformuleerd. Het hoofdstuk heeft het karakter van een overzicht. Er is geprobeerd om het aantal literatuuropgaven zoveel mogelijk te beperken, door te verwijzen naar recent gepubliceerde overzichtartikelen en naar sleutelpublicaties.

## 2-2 Leren en geheugen: benaderingswijzen

Er zijn weinig wetenschappelijke problemen die zoveel verschillende meningen, zienswijzen en theorieën opleveren als de vraag hoe de hersenen het voor elkaar krijgen om omgevingsinformatie te coderen, op te slaan en op een later tijdstip weer terug te roepen. Het antwoord op de vraag naar het anatomische, het neuronale en het biochemische substraat van leren en geheugen wordt bijvoorbeeld bemoeilijkt doordat de verschillende disciplines die zich ermee bezighouden een verschillende taal en begrippenkader hanteren. Een Babylonische spraakverwarring is het gevolg, omdat termen uit de omgangstaal zoals 'leren', 'geheugen', 'onthouden', 'vergeten' en dergelijke door iedereen worden gebruikt, maar steeds weer een andere betekenis hebben. Datzelfde geldt ook voor begrippen die in een bepaalde wetenschap oorspronkelijk een nauw omschreven en door iedereen begrepen betekenis hadden. Een voorbeeld is het begrip 'amnesie' dat uit de kliniek afkomstig is en oorspronkelijk stond voor een klinisch beeld dat vooral door ernstige geheugenstoornissen gekenmerkt werd. Nu wordt het ook in andere disciplines gebruikt om gedragsaspecten te beschrijven die nooit onder de oorspronkelijke betekenis zouden vallen. Vice versa geldt dit voor een begrip als 'imprinting' (Engels: imprinting) dat uit de ontwikkelingsbiologie afkomstig is en nu in de kliniek wordt gebruikt als een specifiek synoniem voor 'aanleren'. Een begrip als 'korte-termijngeheugen' (Engels: short term memory, STM) is afkomstig uit de - humane - experimentele psychologie en betekent in de biologie en chemie wat anders. Er heeft dus een soort begripsdevaluatie plaatsgevonden. Teneinde meer inzicht te krijgen in de relatie tussen datgene wat we in de omgangstaal 'leren en geheugen' noemen en het cerebrale substraat daarvan, ontkomen we er niet aan om het gehele gebied tegelijkertijd in ogenschouw te nemen. Daarbij moet speciale aandacht gegeven worden aan de processen die door de verschillende disciplines worden bestudeerd, en voor de manier waarop dat gebeurt.

Bij een nauwkeurige vergelijking van de verschillende disciplines valt op, dat alle een bepaalde invalshoek belichten met een nadruk op sommige aspecten van leren en geheugen bij veronachtzaming van anderen. Het is in dit verband vruchtbaar om te spreken van analyse-niveaus: datgene wat wij 'gedrag' noemen (in dit hoofdstuk: 'leren en geheugen') is te analyseren op gedrags-, fysiologisch, biologisch, chemisch niveau enz. en is ook in de specifieke - daarbij horende - terminologie te beschrijven. Het is principieel niet mogelijk om de verschillende niveaus tot elkaar te herleiden in de zin van 'geheugen is niets dan een serie macromoleculen'. Wel kan worden gezegd dat gebeurtenissen op het ene niveau ten grondslag liggen aan gebeurtenissen op een hoger liggend niveau. Door op deze manier verschillende

benaderingswijzen naast elkaar te zetten, wordt in principe een verwarrende van niveaus, met de bijbehorende interpretatieproblemen, vermeden. In dit hoofdstuk over de relatie tussen leren en geheugen en hersenen wordt de relevante informatie volgens de procedure gepresenteerd: het bovenste niveau betreft de analyse van gedragsfuncties en van verschillende soorten geheugen. Daaronder is het niveau van aan die geheugens ten grondslag liggende neuroanatomische systemen. Weer een dieper niveau is dat van neuronale netwerken binnen zo'n systeem. Daaronder ligt dat van ultra-structurele relaties tussen cellen en uiteindelijk het biochemische niveau dat daaraan weer ten grondslag ligt. Leren en geheugen, en stoornissen daarin zijn dan ook tegelijkertijd merkbaar en in principe te analyseren op alle verschillende niveaus. In dit hoofdstuk zullen van hoog tot laag deze verschillende niveaus besproken worden.

## 2-3 De neuropsychologie van leren en geheugen

### GEHEUGENSTOORNISSEN

Geheugenklachten zijn een belangrijk aspect van veel ziektebeelden waarbij door een of andere oorzaak schade is ontstaan in het centrale zenuwstelsel (voor een recent overzicht over geheugen en geheugenstoornissen zie Deelman en Saan, 1984). Bij neurologische ziektebeelden komen geheugenklachten dan ook veelvuldig voor, zij zijn soms de stoornis die het eerst of het meest duidelijk in het oog springt of het meest resistent is tegen behandeling (tabel 2-1). Ook als niet duidelijk sprake is van pathologie kunnen geheugenproblemen optreden, zoals bij het ouder worden. Geen individu ontkomt aan een milde vorm van vergeetachtigheid en aan lichte stoornissen met betrekking tot het opslaan en onthouden van nieuwe informatie. Deze geheugenproblemen worden in de Engelstalige literatuur aangeduid met 'benign senescent forgetfulness'. Minder goedaardig zijn de geheugenstoornissen die samenhangen met seniele en preseniele vormen van dementie. Bij dementieën van het type Alzheimer is een achteruitgang van geheugenfuncties vaak de eerst herkende stoornis; in het verloop van de ziekte gaan ook andere cognitieve functies verloren, maar het sterk gestoorde geheugen blijft op de voorgrond staan (Russell, 1981; Jolles en Hijman, 1983).

Behalve de geheugenklachten die samenhangen met (hersen)veroudering komen ook vaak klachten voor als gevolg van hoofd- en hersenletsels (zoals na een ongeluk, hersenoperaties, hersenbloeding, infectieziekten zoals encephalitis en meningitis, en na andere invloeden die grove en gemakkelijk

Tabel 2-1

Ziektebeelden waarbij klachten over geheugen, of aspecten daarvan een rol spelen.

<i>Neurologische ziektebeelden</i>	
hoofd- en schedelletsels	
(pre)seniele dementie (ziekte van Alzheimer, Pick, enz.)	
chronisch alcoholisme (syndroom van Korsakoff)	
infectieziekten (meningitis, encephalitis, enz.)	
epilepsie	
vaatstoornissen	
gevolgen van anesthesie, anoxie	
intoxicaties (koolmonoxyde, metaalionen)	
tumoren	
gevolgen van hersenoperaties	
degeneratieve ziekten (parkinsonisme, chorea van Huntington, enz.)	
<i>Psychiatrische ziektebeelden</i>	
schizofrenie	
depressie	
gevolgen van elektroconvulsieve schok, geïnduceerde amnesie	
hysterie	
<i>Overige</i>	
ontwikkelingsstoornissen, hyperactiviteit (kinderen)	
endocriene stoornissen (syndroom van Cushing, hypofysetumoren, enz.)	
veroudering	

detecteerbare anatomische schade in het zenuwstelsel aanrichten). Subtieler schade wordt aangericht door toxische stoffen zoals zware metalen, door chronisch gebruik van alcohol en door korte perioden van gebrek aan voor het functioneren van de hersenen onontbeerlijke stoffen zoals zuurstof en glucose. Vergifgingen en anoxie leiden tot – gewoonlijk onomkeerbare – geheugenstoornissen.

Ook bij niet-neurologische ziektebeelden komen klachten op het gebied van het geheugen veelvuldig voor. Cognitieve stoornissen kunnen optreden na open-hartoperaties waarin de bloedvoorziening naar de hersenen gedurende korte tijd te gering is geweest, maar ook na een 'simpele' narcose. Bij psychiatrische ziektebeelden komen stoornissen in het geheugen vooral voor bij depressies maar ook bij psychosen van het schizofrene type.

Bovenstaande lijst met zeer uiteenlopende ziektebeelden die alle gekarakteriseerd worden door in het oog springende geheugenproblemen, suggereert

Tabel 2-2

De neuropsychologie van geheugen. Er zijn verschillende aspecten van geheugen te onderscheiden. Op grond van klinische studies met geheugengestoorde patiënten blijken deze aspecten vrij specifiek samen te hangen met bepaalde hersenstructuren (mede gebaseerd op Luria, 1976 en Newcombe, 1980).

Aspecten van geheugen	Relevante hersenstructuren
materiaalspecifiek geheugen	
modaliteitsspecifiek geheugen	posterieure neocortex
terugroepen uit geheugen (retrieval)	
encodeerprocessen	frontale neocortex
organisatie in het geheugen	
opslag in het geheugen (consolidatie)	
oriëntatie in tijd, ruimte, enz.	limbisch systeem (o.a. hippocampus en diencephalon)
snelheid van informatieverwerken	
activatie	ascenderende-baansystemen

reert dat zoiets als 'Het Geheugen' erg specifiek is en kennelijk door alle invloeden die maar op de hersenen inwerken tot stand gebracht kan worden. Deze indruk is echter onjuist; er bestaan verschillende soorten geheugen – of zo men wil aspecten van geheugen – en patiënten die lijden aan verschillende ziektebeelden worden in principe ook gekenmerkt door verschillende soorten geheugenstoornissen. De klinische en wetenschappelijke relevantie van het zoeken naar een onderscheid in soorten geheugenstoornis berust op verschillen in het eraan ten grondslag liggende cerebrale substraat: er zijn verschillen in datgene wat de essentie is van de stoornis (tabel 2-2). Een kwantitatief belangrijke groep patiënten wordt bijvoorbeeld gekenmerkt door een algemene vertraging van informatieverwerkingsprocessen in de hersenen: voor een patiënt die trager is dan normaal zullen gebeurtenissen in het dagelijks leven te snel plaatsvinden, waardoor deze niet volledig worden opgeslagen en betrokkene zich dus niet 'herinnert' wat er is gebeurd of gezegd. Een afnemende snelheid in het uitvoeren van motorische taken en in waarnemings- en denkprocessen is kenmerkend voor de ouder wordende mens (zie Botwinick, 1981, en de bijdragen van Arenberg, Welford en Craik in Birren en Schaie, 1977). Ook is een traagheid in motorische en hoger-cognitieve processen het meest algemene gevolg van hersenbeschadigingen van welke aard dan ook. De hiermee samenhangende geheugen-

Tabel 2-3

*Controleprocessen. Om informatie optimaal te kunnen opslaan kan een actieve bewerking worden uitgevoerd zoals herhalen, het voorstellen van een visueel beeld, gebruik van ezelsbruggetjes e.d. Ook bij het actief zoeken in het geheugen worden vormen van codering gebruikt.*

- 1 *Actieve controleprocessen ('bewust')*  
 beschrijving door middel van taal (taalmediatie)  
 herhalen (rehearsal)  
 visueel voorstellen (imagery)  
 ezelsbruggetjes (mnemonic aid)  
 associatief bijeenvoegen  
 per categorie bijeenvoegen  
 (andere) vormen van codering

- 2 *Passieve controleprocessen ('onbewust')*  
 emoties?  
 ?

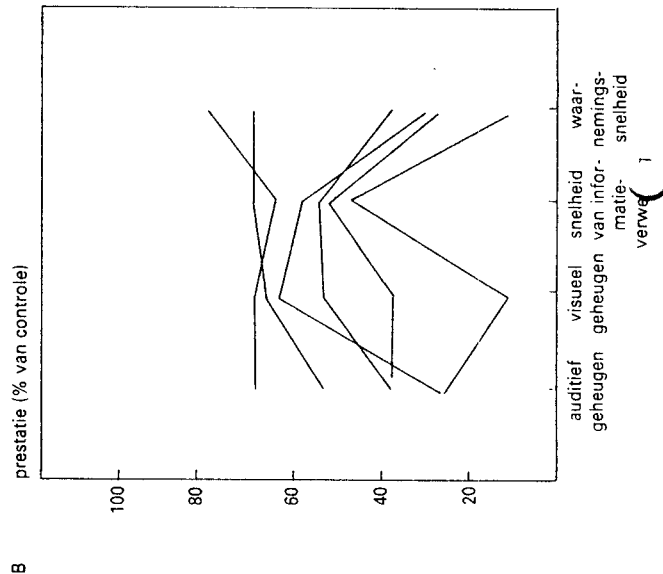
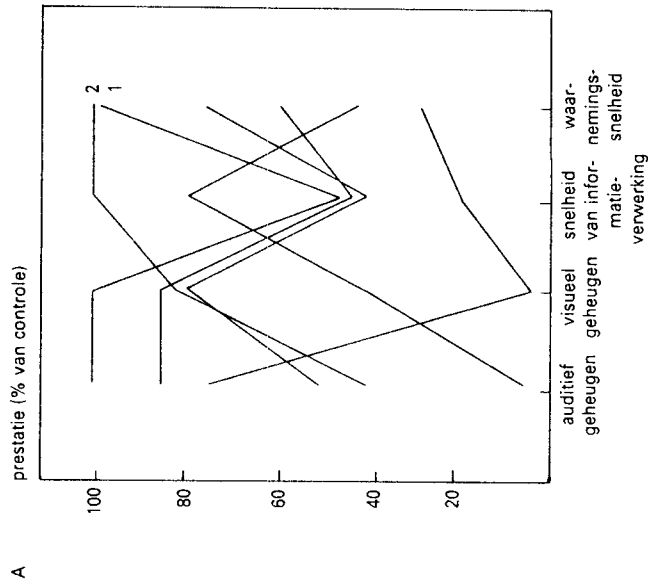
klachten zijn dus geen uiting van een 'echte' geheugenstoornis maar zijn secundair aan de algemene traagheid. Geheugenklachten kunnen ook het secundaire gevolg zijn van een andere stoornis: patiënten met bepaalde dysfuncties van de voorste neocortex-gebieden worden bijvoorbeeld gekarakteriseerd door een planningsstoornis die ten grondslag ligt aan hun geheugenklachten (Luria, 1976, 1981). Dat wil zeggen dat deze personen niet actief het gedrag kunnen plannen of organiseren; zij nemen nieuwe informatie passief in zich op en doen geen moeite om deze te 'coderen', ezelsbruggen te gebruiken of de informatie op andere wijze actief op te slaan of terug te roepen (tabel 2-3). De - reële - geheugenklachten van deze patiënten zijn dan ook niet het gevolg van stoornis in de geheugenopslag maar meer in de hulpprocessen die nodig zijn om de geheugenopslag en het oproepen uit het geheugen zo efficiënt mogelijk te laten verlopen.

Behalve de genoemde klachten die een gevolg zijn van traagheid of van een planningsstoornis kunnen geheugenproblemen secundair zijn aan een aandachts- of concentratiestoornis. Het is duidelijk dat een snelle afleidbaarheid sterk zal interfereren met het opslaan van nieuwe informatie en het later terugroepen daarvan. Ook taalstoornissen, zoals vormen van afasie, kunnen de oorzaak zijn van geheugenproblemen op het gebied van taalachtig materiaal.

Patiënten die lijden aan de tot dusver besproken geheugenstoornissen zijn kwantitatief verre in de meerderheid ten opzichte van hen die lijden aan relatief 'zuivere' leer- en/of geheugenstoornissen. Er zijn zeer specifieke

geheugenstoornissen bekend, zoals een stoornis die selectief is voor het herkennen van bekende gezichten (prosopagnosie). Andere patiënten zijn alleen gestoord in het onderscheiden en leren van nieuwe gezichten. Er zijn stoornissen die specifiek zijn voor een bepaalde modaliteit (bijvoorbeeld voor visuele, tactiele of auditieve informatie; Luria, 1981). Tenslotte zijn er stoornissen die juist specifiek zijn voor de soort materiaal, dus voor de soort waarnemingsinformatie die wordt aangeboden. Het gaat dan om verbaal materiaal, woorden en dergelijke, of juist nonverbaal materiaal zoals gezichten (zie Newcombe, 1980). Deze specifieke geheugenstoornissen hangen samen met dysfuncties in de posterieure delen van de hersenen (Luria, 1981), zulks in tegenstelling tot de geheugenproblemen die secundair zijn aan een planningsstoornis of aan een algehele traagheid: deze berusten veeleer op dysfuncties van respectievelijk frontale neocortex en subcorticale systemen, zoals de ascenderende banen vanuit de hersenstam (Luria, 1981). Figuur 2-1 geeft een illustratie van de grote verschillen in gestoorde cognitieve functies in groepen patiënten die qua ziekteproces en etiologie geacht worden homogeen te zijn. Bij zowel schedeltraumapatiënten als bij patiënten lijdende aan (pre-)seniele dementie zijn er die aan een volstrekt tegengesteld *patroon* van stoornissen lijden. In de traumagroep bijvoorbeeld zijn er personen die alleen gekenmerkt worden door een vertraagde informatieverwerking (patiënt 1) of door een relatief specifieke stoornis in het auditief geheugen (patiënt 2). Ook zijn er in die groep personen die meer stoornissen tegelijk hebben. Wel is duidelijk dat traumapatiënten en dementerende patiënten als groep duidelijk van elkaar verschillen (Jolles, Hijman en Gaillard, 1983).

Een kwalitatief belangrijke en tot dusver niet besproken stoornis in leren en geheugen berust op dysfuncties in onderdelen van het limbische systeem zoals hippocampus, amygdala, thalamuskernen en de verbindingen daar-tussen. Laesies in deze systemen geven gewoonlijk aanleiding tot het 'amnestisch syndroom', dat gekenmerkt wordt door een relatief of absoluut gebrek aan mogelijkheid om nieuwe informatie op te slaan. Dit in tegenstelling tot de tot dusver besproken stoornissen waar de opslagmogelijkheid nog wel aanwezig was maar om verschillende redenen niet, of niet effectief werd benut. Over het amnestisch syndroom is veel onderzoek gedaan, en onze ideeën omtrent geheugenopslag hebben een belangrijke impuls gekregen door het wetenschappelijk onderzoek bij dit soort patiënten (gewoonlijk het Korsakoff-syndroom als gevolg van chronisch alcoholgebruik en herpes simplex encephalitis). Wij danken met name het onderscheid tussen het korte-termijngeheugen en het lange-termijngeheugen aan de bevindingen bij deze patiënten.

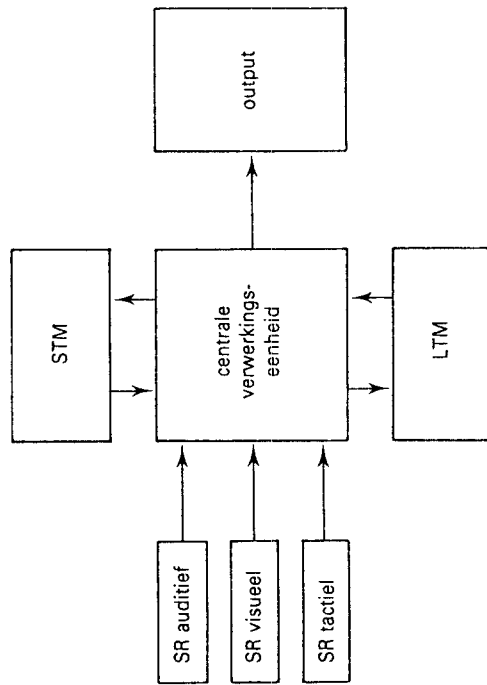


## GEHEUGENMODELLEN

Er bestaat een enorme spraakverwarring met betrekking tot leren, geheugen en de aspecten daarvan. In het bovenstaande kwam al tot uiting dat patiënten die allen klagen over het geheugen, gekenmerkt kunnen zijn door verschillende soorten geheugenstoornis, die ieder weer berusten op een verschillend cerebraal substraat (zie ook de volgende paragraaf). Des situatie wordt er niet gemakkelijker op doordat in de klinische praktijk andere termen worden gebruikt dan in het wetenschappelijk onderzoek bij mensen. Verder worden in het wetenschappelijk onderzoek naar leer- en geheugenprocessen bij proefdieren vaak dezelfde termen gebruikt terwijl die een andere inhoud hebben. Voor een beter begrip van leren en geheugen is het nodig om enkele relevante termen naast elkaar te zetten en te vergelijken (zie Russell, 1981). Wat betreft het onderscheid tussen 'leren' en 'geheugen': deze processen zijn door de tijd van elkaar gescheiden. Als 'leren' de veranderde prestatie is (b.v. door training) dan is 'geheugen' de demonstratie daarvan op een later tijdstip. Een zeer belangrijk criterium om geheugenprocessen van elkaar te onderscheiden betreft dan ook de *tijd* tussen het binnenkomen van de nieuwe informatie en het moment dat getest wordt of deze informatie op enigerlei wijze is opgeslagen. In de kliniek wordt een onderscheid gemaakt tussen het geheugen voor gebeurtenissen van minuten geleden (Engels: immediate memory); het geheugen voor gebeurtenissen die redelijk kort geleden hebben plaatsgevonden (in de orde van weken tot maanden, Engels: recent memory) en gebeurtenissen die vele jaren geleden plaatsvonden (bijvoorbeeld in de kindertijd, Engels: remote memory). Karakteristiek voor patiënten met een amnestisch syndroom is bijvoorbeeld een gestoorde recent memory en een intacte immediate en remote memory. Deze tijdsindeling loopt maar gedeeltelijk parallel met degene die men in wetenschappelijk onderzoek gewoonlijk hanteert: ook hier een driedeling, maar de tijdschaal is ingekrompen. Er wordt gesproken over geheugenprocessen met verschillende stadia (fig. 2-2). Het eerste stadium betreft het onmiddellijke of zintuiglijke geheugen. Dit is slechts enkele honderden milliseconden groot en is modaliteitspecifiek: in de auditieve modaliteit

Figuur 2-1

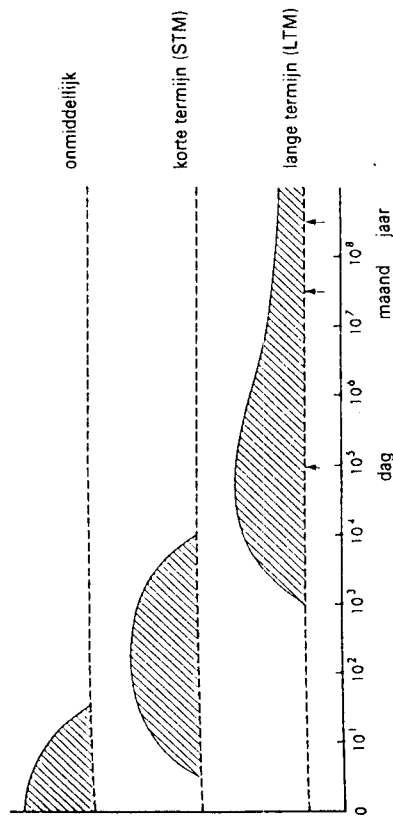
Testprofiel van geheugengestoorde patiënten. Posttraumatische patiënten (A) en patiënten verdacht van (pre)seniele dementie (B) werden getest met een neuropsychologische testserie. De resultaten op vier parameters staan in de figuren vermeld. De gegevens uit beide patiëntengroepen zijn representatief voor een groep van twintig posttraumatische patiënten (Uiti: Jolles, Hijman en Gaillard, 1983).



**Figuur 2-2**

*Een informatieverwerkingsmodel uit de experimentele psychologie. Volgens dit schema (aangepast aan Thomassen, 1976) komt informatie binnen in een sensorisch register (SR, d.w.z. auditieve, visuele of tactiele informatie). Door de centrale verwerkings-eenheid wordt deze informatie tijdelijk in een korte-termijnbuffer opgeslagen (STM). Door het proces van verwerken vindt uiteindelijk de opslag plaats in het lange-termijngeheugen (LTM). Coderingprocessen hangen samen met de centrale verwerkings-eenheid. In dit model wordt geen rekening gehouden met emotionele en/of motivationele determinanten.*

wordt gesproken van het echo-geheugen en in de visuele modaliteit van ikonisch geheugen. Het tweede proces betreft het korte-termijn- of werkgeheugen (Engels: short term memory, STM; er zijn nog andere benamingen voor, die wat minder courant zijn) van waaruit het vastleggen van de nieuwe informatie in een lange-termijnopslag plaatsvindt (lange-termijngeheugen; Engels: long term memory, LTM). De duur van het STM bij de mens is circa 20-30 sec.; deze periode is te verlengen door actief herhalen of door andere strategieën (tabel 2-3). Door een selectie uit het STM naar het LTM vindt de echte geheugenopslag plaats, dit neemt minuten tot uren. Aangezien deze opslag al begint bij 0,5 sec. is er een overlapping tussen STM en LTM. Verder zijn er sterke aanwijzingen dat het proces van vastleggen van het 'geheugen-spoor' – consolidatie genaamd – niet na een dag is voltooid maar gedurende jaren kan voortgaan. Als gevolg daarvan kan een bepaalde herinnering steeds sterker worden (fig. 2-3). Bovenvernoemde tijden wijzen op een cruciaal verschil met de gegevens uit het dierexperimenteel onderzoek (par. 2-6). Voor de verwerking in het STM wordt daar gerekend in termen van



**Figuur 2-3**

*Diagram van de duur van de drie soorten geheugen die in de tekst worden genoemd (in seconden). Let op de logaritmische schaal en het veranderende toe- en afnemen van de geheugens (ontleend aan McGeer, Eccles en McGeer, 1978).*

uren, terwijl de opslag in het LTM pas enkele uren na het moment van leren goed aanvangt. Er zijn bovendien aanwijzingen dat dit bij koudbloedige dieren (bijvoorbeeld de goudvis, Agranoff, 1981) nog langer duurt dan bij gebruikelijke laboratoriumdieren zoals de rat en de muis (respectievelijk 15-30 minuten en uren). Het is belangrijk om dit onderscheid in het oog te houden voor een beter begrip van de biologische en chemische processen die ten grondslag liggen aan leren en geheugen (par. 2-6).

Het LTM is datgene wat gewoonlijk 'geheugen' wordt genoemd; twee belangrijke begrippen zijn de consolidatie van informatie naar of in het LTM en het terugroepen of retrieval uit het LTM (fig. 2-2). Deze actieve processen zijn te onderscheiden van de opslag (Engels: storage) waarmee datgene wordt aangeduid wat in het LTM is opgeslagen. In het klinisch onderzoek naar geheugenstoornissen is het erg belangrijk om te onderscheiden of er bij de betrokken patiënt sprake is van een consolidatie- en/of van een retrievalstoornis: bij een patiënt die uit een voorgelezen lijst van vijftien woordjes er maar drie weet te onthouden, kan tussen beide processen niet worden onderscheiden. Wanneer nu een lijst van 30 woorden wordt aangeboden waarin de 15 geleerde woorden random zijn verdeeld, en betrokkene weet deze zonder probleem te herkennen (Engels: recognition memory), dan heeft klaarblijkelijk wel geheugenopslag plaatsgevonden en is er een stoornis in de retrieval, dus in de actieve reproductie van het geleerde (Engels: recall memory).

Behalve bovengenoemde verschillen tussen onderzoek bij mensen en bij dieren berust een belangrijk onderscheid op het feit dat de mens de taal tot zijn beschikking heeft; de taal is een belangrijk hulpmiddel bij het opslaan van nieuwe informatie en het terugroepen daarvan (zie tabel 2-3). Er is bijna geen methode in het geheugenonderzoek bij de mens waarbij geen beroep gedaan wordt op de taal. Alleen bij het zogenaamde vaardigheidsleren zoals bij pianospelen, typen enz. (Engels: skill learning) is de motorische respons relatief veel belangrijker. De relevantie van het onderscheid tussen vaardigheidsleren en hoger cognitief leren blijkt doordat patiënten die – ten gevolge van hippocampuslaesies – een absolute consolidatiestoornis hebben, toch in staat zijn om een nieuwe motorische handeling aan te leren zoals een vaardigheid met een legpuzzel, met typen e.d. Bij de dierexperimenten daarentegen staat in tegenstelling tot het onderzoek bij de mens het aanleren van een motorische vaardigheid centraal in vrijwel ieder gedragsparadigma (maar niet in die paradigma's waarin een verandering in fysiologische parameters zoals hartslag, huidweerstand en dergelijke wordt gemeten). Neuropsychologisch is er verder nog een groot verschil tussen die gedragsexperimenten waarin het dier alleen een nieuwe motorische vaardigheid hoeft aan te leren en diegene waarin een complexe handeling moet worden verricht in samenhang met een bepaalde constellatie van zintuiglijke prikkels (zie par. 2-6). Een voorbeeld van eerstgenoemde taak is de goudvis die een polystyreen bolletje aan de vinnen krijgt en daardoor ondersteboven wordt getrokken; de goudvis leert zichzelf een nieuwe spiercoördinatie aan waardoor hij weer normaal leert zwemmen. Deze vorm van leren berust meer op het cerebellum dan op de voorhersenen (par. 2-4). Een voorbeeld van de tweede taak is de rat in een kooitje waarvan de vloer onder stroom gezet kan worden; de rat leert de stroom te vermijden door in een paaltje te klimmen dat midden in de kooi is gemonteerd. De stroom wordt voorafgegaan door een waarschuwingssprinkel zoals een toontje of een lamp die gaat branden. Het cerebrale substraat voor deze vorm van leren (actief vermijdingsgedrag; Engels: active avoidance behaviour) berust veel meer op de samenwerking van een aantal verschillende posterieure en frontale neocortexregio's. Het is dus duidelijk dat de gebruikte leer- of geheugentaak uitmaakt welk onderliggend anatomisch substraat wordt aangesproken (zie volgende paragraaf en 2-4) en dus ook waar moet worden gezocht naar de daaraan weer ten grondslag liggende biologische en chemische mechanismen (par. 2-5 en 2-6).

## DE NEUROANATOMIE VAN GEHEUGEN

Zoals boven betoogd en later uitgewerkt, is het onderzoek dat is verricht met patiënten die lijden aan het amnestisch syndroom van groot theoretisch belang. Gedurende de vele jaren van onderzoek is duidelijk geworden dat kernstructuren in het limbische systeem en de verbindingen daartussen beschadigd zijn bij deze groep patiënten. De weefseldestructie bij het syndroom van Korsakoff is vaak beperkt tot diencephalonstructuren zoals de corpora mamillaria en bepaalde thalamuskernen (Newcombe, 1980). Bij herpes simplex encephalitis daarentegen is er vrijwel altijd ook sprake van laesies in de hippocampus, de insula, de gyrus parahippocampalis en de gyrus cinguli en vaak ook de achterste delen van de orbitale frontale neocortex (zie ook Walsh, 1978). Met behulp van nauwkeurig neuropsychologisch onderzoek is dan ook vast te stellen dat binnen het amnestisch syndroom een differentiatie mogelijk is (tabel 2-4). Een van de meest opmerkelijke verschillen tussen de amnestische alcoholicus en de amnestische encephalitispatiënt is dat laatstgenoemde hulpeloos zegt dat hij niet meer weet wat hij moest onthouden, terwijl de alcoholicus ontkent dat hij in een leersituatie is geweest en iets heeft moeten onthouden. Laatstgenoemde confabuleert ook, in tegenstelling tot de encephalitispatiënt. Een en ander

Tabel 2-4

*Geheugentoornissen bij het amnestisch syndroom. Overeenkomsten en verschillen in geheugentoornissen ten gevolge van chronisch alcoholisme en herpes simplex encephalitis (ontleend aan Lhermitte en Signoret, 1972, en Walsh, 1978).*

stoornis	chronisch alcoholisme	encephalitis
leervermogen	slecht	slecht
fouten	veel	veel
spontane recall	slecht	slecht
cued recall	goed	slecht
uitgestelde recall	ontkent dat hij iets geleerd heeft	zegt dat hij vergeten is
lange-termijngeheugen	gedesorganiseerd	redelijk
confabulatie	ja	nee
ziekte-inzicht	nee	ja
anatomische laesies	thalamus, langs de derde ventrikel naar frontale neocortex en hippocampus	hippocampus en langs laterale ventrikels, limbisch-neocorticale regio's



suggereerde dat de banen van en naar de hippocampus en van en naar de voorste thalamuskernen van groot belang zijn voor leren en geheugen.

Met betrekking tot de al jaren bestaande hypothese dat een laesie van de corpora mamillaria (cm) voldoende is om het amnestisch syndroom te produceren, brengt recent fysiologisch en klinisch onderzoek meer helderheid (Mair e.a., 1979). Het was al bekend dat in de wat ernstiger gevallen behalve de cm-laesies ook weefselverlies bestond in de dorsomediale kern van de thalamus waardoor limbische banen buiten het fornix-cm-complex worden onderbroken (zie fig. 2-6 en par. 2-4). Klinische gegevens echter laten zien dat de laesie in de cm misschien wel voldoende, maar niet noodzakelijk is. Zulks blijkt uit het feit dat tumoren van de derde ventrikel tot een tijdelijke of permanente amnesie kunnen leiden (Luria, 1976). Ook een nauwkeurig onderzochte casus met een permanente amnesie waarin de cm en de banen van daaruit naar de anteriore thalamus intact waren, suggereert dat er nog andere limbische paden zijn die een belangrijke rol vervullen in leren en geheugen (McEntee e.a., 1976). Wat dat betreft zijn er bewijzen voor het 'alternatieve circuit' van hippocampus naar septum en via de dorsomediale kern van de thalamus naar de frontale neocortex (par. 2-4).

Dat vooral de hippocampus een belangrijke rol speelt in leren en geheugen werd vastgesteld door Milner en medewerkers (zie Russell, 1981, en Newcombe, 1980) in nauwkeurig onderzoek bij patiënten die - vanwege onbehandelbare epilepsie - waren onderworpen aan uni- of bilaterale resectie van de temporale kwab(ben). Er bleek dat materiaalspecifieke stoornissen bestaan, samenhangend met de gelaedeerde hemisfeer: operaties aan de temporale kwab in de linker hemisfeer leidden tot stoornissen in het onthouden van woorden en verhaaltjes (verbaal materiaal). Rechtszijdige letsels daarentegen leidden tot problemen bij het herkennen van gezichten, geometrische en andere, niet verbaal benoembare figuren. In tegenstelling daartoe bleek een veelonderzochte patiënt die een bilaterale resectie onderging van beide hippocampi inclusief amygdala (Squire en Schapfler, 1981), een ernstige stoornis te hebben bij zowel verbale als niet-verbale tests, die veel ernstiger was dan de som van de twee unilaterale deficitietaten zou zijn. Deze patiënt was ernstig belemmerd in het vermogen tot het opslaan van nieuwe informatie en hij heeft zeer weinig kennis van gebeurtenissen die hebben plaatsgevonden sinds de operatie in 1953. Zijn kennis van wat gebeurde tussen 1930 en 1950 blijkt echter normaal te zijn (zie Squire en Schapfler, 1981).

Wat uit dit klinisch neuropsychologisch onderzoek blijkt, is dat bovengenoemde limbische structuren niet de plaats zijn waar geheugenopslag (storage) plaatsvindt. Deze structuren vormen veeleer een controlesysteem dat de vorming reguleert van plastische veranderingen die optreden op

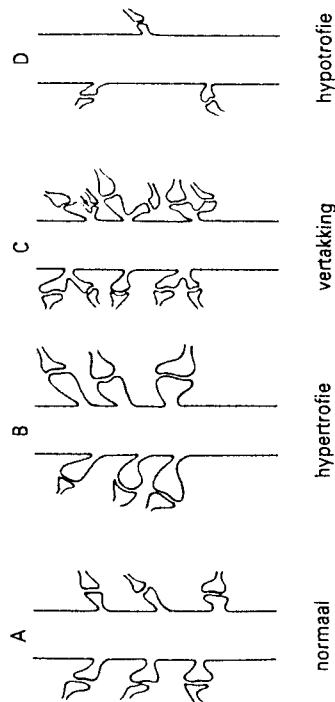
andere plaatsen van het centraal zenuwstelsel, en wel vooral op het niveau van de neocortex. Tevens moet er met veel nadruk op worden gewezen dat andere, niet-limbische subcorticale systemen steeds vaker betrokken lijken te zijn bij geheugenstoornissen. Met name kernen in de hersenstam worden genoemd, zoals de locus coeruleus en de ascenderende noradrenerge banen die in die kern ontstaan (McEntee e.a., 1976). De opvatting is in overeenstemming met gegevens uit proefdiersonderzoek (par. 2-6 en 2-7).

## 2-4 Neurale mechanismen in leren en geheugen

Enkele van de belangrijkste conclusies uit de voorgaande paragrafen betreffen de verschillende soorten of aspecten van geheugen die te onderscheiden zijn. Deze hebben een eigen neuroanatomisch substraat en verschillende soorten geheugenstoornis kunnen berusten op een verschillende lokalisatie van het dysfunctionerende cerebrale substraat. Het is nu de vraag welke processen op neurale en subneuraal niveau ten grondslag liggen aan datgene wat op gedragniveau 'leren' en 'geheugen' wordt genoemd. In algemene termen is na Sherrington (1940), Adrian (1947), Hebb (1949), Lashley (1950), Kandel en Spencer (1968) en Szentagothai (1971) (zie McGeer, Eccles en McGeer, 1978) verondersteld dat 'het geheugenspoor' op een of andere manier wordt gecodeerd in de complexe verbindingen tussen neuronen en neuronale netwerken in de hersenen. Over de manier waarop structurele veranderingen plaatsvinden in of aan zenuwcellen om die codering mogelijk te maken, gaan de volgende twee paragrafen. De huidige gaat wat dieper in op de aard van de neuronale netwerken in hun anatomisch verband.

### MOTORISCH LEREN EN GEHEUGEN EN DE INSTRUCTIE-SELECTIETHEORIE

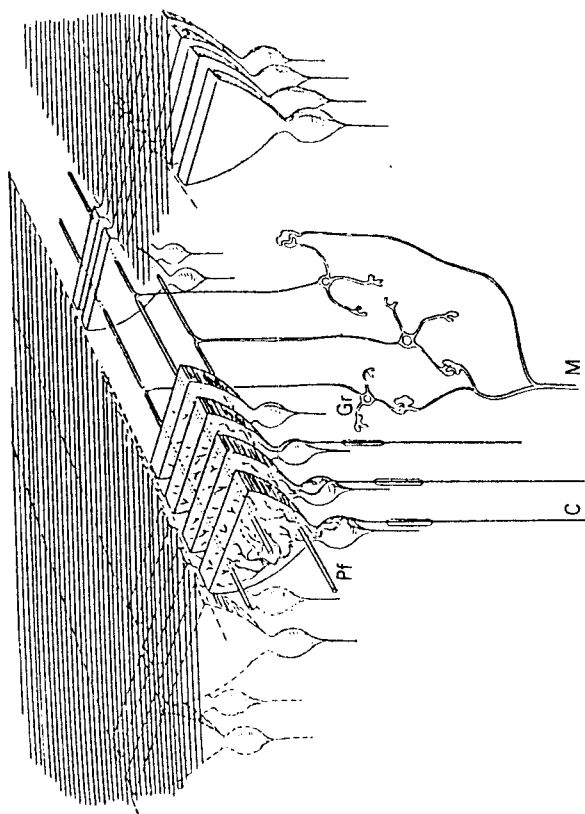
Eccles (in McGeer, Eccles en McGeer, 1978; een verwijzing naar Eccles, 1978 is in het vervolg een verwijzing naar dit artikel) onderscheidt naast elkaar het motorisch leren (skill learning) en hoger-cognitief leren. Beide kunnen in veel leersituaties te zamen plaatsvinden. Het motorisch leren en geheugen dat ten grondslag ligt aan het leren uitvoeren van een motorische handeling zoals het bespelen van een muziekinstrument en het 'schakelen' in een auto, moet worden aangeleerd door een proces van continue bekrachtiging om goed te kunnen worden uitgevoerd. Dat wil zeggen 'vaak oefenen',



**Figuur 2-4**  
Plasticiteit in dendriet-spinesynapsen. In de tekeningen is weergegeven hoe plastische veranderingen op kunnen treden in spines die leiden tot groei in B en C en hypertrofie in D (ontleend aan McGeer, Eccles en McGeer, 1978).

'verscheidene leertrials', 'inslijpen van het nieuwe gedrag'. Aan de andere kant is er het cognitief leren en geheugen waarbij veel meer de perceptuele vermogens, taal en dergelijke in het geding zijn; voor het aanleren en onthouden hiervan is gewoonlijk niet een 'inslijpen' nodig zoals bij het vaardigheidsleren. Vaak is één gebeurtenis al voldoende voor het vastleggen van de informatie, zeker als emotionerende stimuli een rol spelen.

De opvatting dat LTM op een of andere wijze wordt gecodeerd in de verbindingen tussen neuronale netwerken is aan te duiden met de naam 'groei-theorie'. Deze theorie zegt, dat de noodzakelijke veranderingen in de connecties tussen neuronen plaatsvindt door middel van microstructurele veranderingen in synapsen: deze kunnen bijvoorbeeld hypertrofieren of vertakken. Er kunnen extra synapsen ontstaan of ze kunnen juist in omvang afnemen (fig. 2-4.; par. 2-5). Bij deze groei zijn veranderingen op biochemisch niveau nodig om te zorgen voor voldoende groeistoffen van de nieuw aan te maken cellulaire machinerie (par. 2-6). De groei-theorie als zodanig is wat te eenvoudig omdat die nog geen aandacht geeft aan de specifieke opbouw van de hersenschors. Sinds het werk van Szentágothai (1968) en Marr (1969) wordt een verfijning van de groei-theorie voorgesteld die is te beschrijven als de conjunctie-theorie. De essentie van deze opvatting behelst dat er verschillende typen synaps op hetzelfde neuron aanwezig zijn; de activatie van een bepaald type synaps zorgt voor een veranderde effectiviteit van andere synapsen op dezelfde cel. De theorie kan worden toegelicht met het relatief eenvoudige systeem van modificatie van de input op de Purkinje-cellen in de cerebellaire cortex, die resulteert in motorisch leren (zie Eccles,



**Figuur 2-5**

Stereodiagram van de cerebellumcortex met vijf rijen Purkinje-cellen met hun dendrietbanen parallel. De climbing fibre (C) input op die Purkinje-cellen is zichtbaar. De mossy fibre (M) vertakt naar drie korrelcellen (normaliter 400). De korrelcellen vertakken in de moleculaire laag tot parallelle vezels (Pf). In plaats van drie hier - getekende - zijn er gewoonlijk 400 000 (ontleend aan McGeer, Eccles en McGeer, 1978).

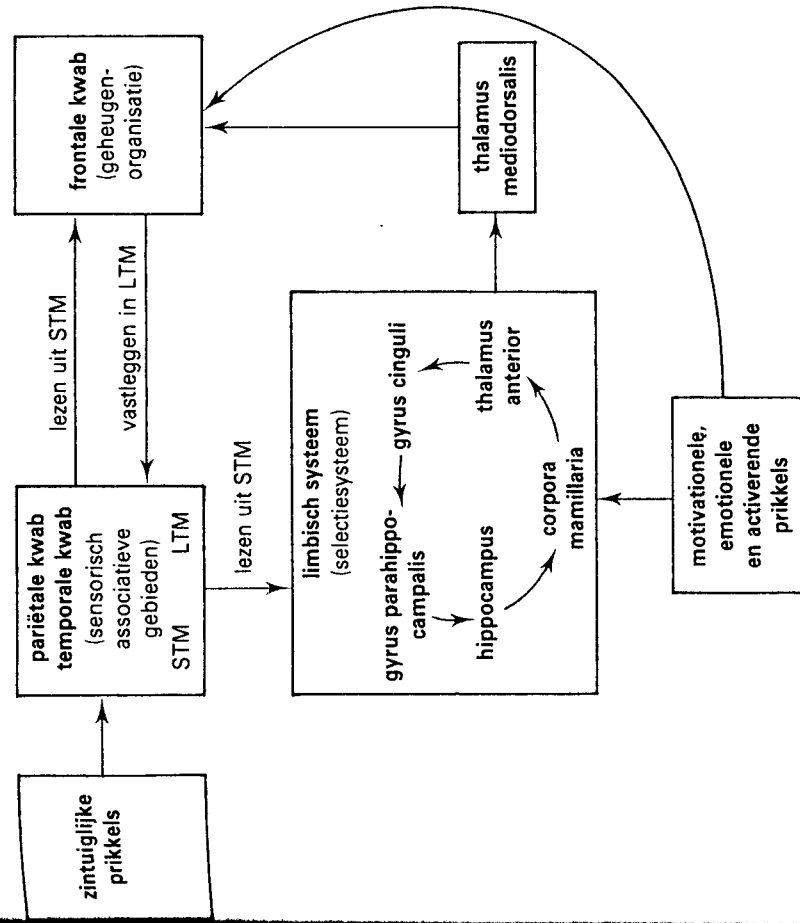
1978). Oorspronkelijk was gesuggereerd dat de unieke werking van de z.g. climbing fibres (CF, fig. 2-5) op de Purkinje-celdendrietten berustte in het geven van 'groei-instructies' van de spinesynapsen die ongeveer op hetzelfde moment werden geactiveerd door de parallelle vezels. Er blijkt nu dat de CF-input zeer sterk gelokaliseerd is: er is gewoonlijk maar één vezel per Purkinje-cel. Een tweede soort input op de Purkinje-cellen is afkomstig via de 'mossy fibres' (MF). Deze vertakken zich en geven synapsen aan (meer dan 400) korrelcellen. De korrelcellen vertakken in de moleculaire laag en vormen daar de parallelle vezels die per MF in aantal kunnen oplopen tot 400 000. Slechts de helft à een kwart daarvan synapteert op de Purkinje-cellen. De conjunctie-theorie zegt nu, dat de input uit de climbing fibre kan leiden tot plastische veranderingen in de MF-input: Deze input zelf en zijn stelsel van vertakkingen van parallelle vezels blijven onveranderd. Het is de synaptische effectiviteit van de parallelle vezels die wordt geslecteerd door

het gebied van climbing fibre input waar de parallelle vezels doorheen lopen. Deze selectie vereist een vrij precieze conjunctie in tijd tussen de mossy fibre activatie en de climbing fibre activatie. Op deze manier worden dus onderdelen van het systeem van parallelle vezels geselecteerd om de MF-context te vormen voor die bepaalde CF-input (Marr, 1969). Eccles (1978) noemt deze conjunctietheorie de 'instructie-selectietheorie' van leren. Het belang ervan is dat volgens deze opvatting bij leren niet zozeer volstrekt nieuwe synapsen hoeven te ontstaan, als wel dat de effectiviteit van reeds bestaande synapsen wordt vergroot. Deze potentiëring is de plastische invloed van de input uit de climbing fibre en ze is zeer selectief: het zijn waarschijnlijk niet meer dan enkele duizenden van de 100.000 synapsen van parallelle vezels op de cel die worden geselecteerd.

Er zijn experimentele aanwijzingen dat bovengenoemde theorie juist kan zijn: In het onderzoek van Ito en medewerkers (1975) naar de rol van neurale mechanismen die ten grondslag liggen aan motorisch leren is aandacht besteed aan de vestibulo-oculaire reflex bij het konijn. Evident bleek dat het inderdaad de climbing fibre input is die ervoor zorgt dat de input van de parallelle vezels steeds effectiever wordt, met als gevolg een beter en stabielere retinaalbeeld. Ook recente onderzoeken op het gebied van neurobiologie en neurochemie zijn in overeenstemming met deze opvatting (par. 2-5 en 2-6).

#### NEURALE PADEN BETROKKEN BIJ COGNITIEF LEREN EN GEHEUGEN

Zoals reeds is duidelijk gemaakt in de paragraaf over de neuropsychologie van geheugen, wordt een belangrijke rol in het vastleggen van nieuwe informatie gespeeld door structuren in het limbische systeem. Volgens Kornhuber (1973, zie fig. 2-6) wordt een sleutelrol vervuld door de associatiegebieden in de achterste delen van de neocortex. Deze gebieden vormen een noodzakelijke tussenstap voor de informatiestroom van de zintuigen naar de frontale neocortex en het limbische systeem. Tevens hebben de associatiegebieden een nauwe reciproque relatie met de frontale kwabben die weer een input uit het limbische systeem krijgen. De hippocampus heeft een belangrijke rol in twee limbische circuits (fig. 2-6). Het ene circuit is de z.g. cirkel van Papez: van de hippocampus via de fornix naar de corpora mamillaria, vandaar naar de anterieure thalamus en via de gyrus cinguli en het parahippocampale gebied terug naar de hippocampus. Het andere circuit is van speciaal belang omdat het van de associatiegebieden via de gyrus cinguli leidt naar de hippocampus en vandaar via het septum naar de mediodorsale thalamus en tenslotte naar de prefrontale neocortex. Volgens



*Figuur 2-6*

*Schema van anatomische structuren die zijn betrokken bij het selecteren van de informatie tussen STM en LTM.*

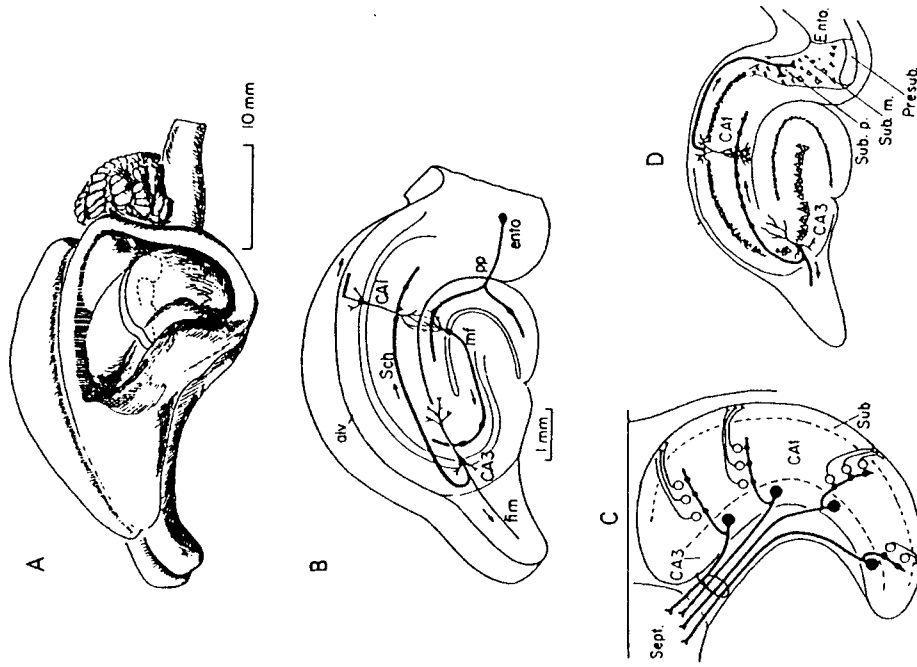
Kornhuber zouden de afferenten die (direct of indirect) afkomstig waren uit het limbische systeem noodzakelijk zijn voor het vormen van LTM, terwijl andere synapsen op dezelfde neuronen essentieel zijn voor informatie verwerken en voor het terugroepen van opgeslagen informatie. Hij formuleerde een soort instructie-selectietheorie in die zin dat LTM het resultaat is van een samenwerking van thalamische en corticocorticale afferenten op een bepaald corticaal neuron of celkolom.

Het belang dat gehecht wordt aan de rol van de hippocampus in leren en geheugen wordt onderstreept door de grote onderzoeks aandacht die aan zijn functioneren is gegeven. Om ook maar een heel grof begrip te krijgen van

de manier waarop die hippocampus zo'n sleutelrol kan vervullen in de selectie van de informatie die in het LTM moet worden vastgelegd zullen bepaalde eigenschappen van de hippocampus nader worden gespecificeerd: neuronale banen die van de neocortex naar de hippocampus gaan hebben een schakelstation in de gyrus hippocampi, c.q. een speciaal gebied daarin, de entorinale cortex (fig. 2-7 en 2-8). Daar synapteren ook de inkomende banen uit associatiegebieden in de temporale kwab (zoals de temporale pool) en uit het achterste orbitale gebied van de prefrontale kwab (zie ook Pandya, 1982). Met betrekking tot de banen die uit de hippocampus komen, zijn de twee banen genoemd die naar respectievelijk de corpora mamillaria lopen en naar het septum. De baan van hippocampus naar septum en een baan uit de hypothalamus convergeren in het septum op dezelfde neuronen. Vanuit het septum lopen banen via de mediodorsale thalamus naar frontale en prefrontale neocortex en andere - b.v. orbitale - frontale-kwabgebieden.

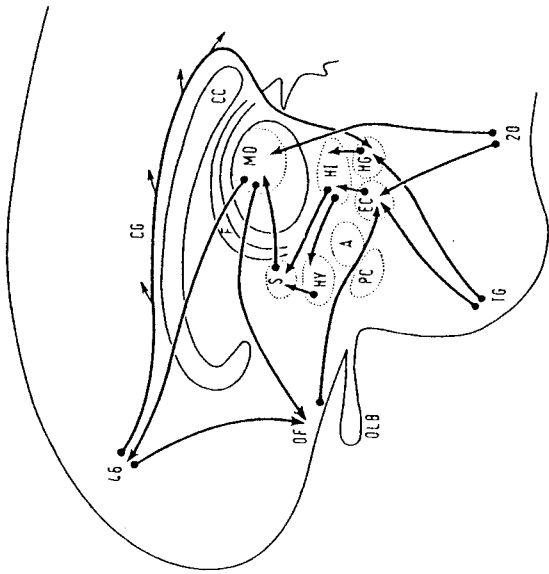
Omtrent de manier waarop de informatie die vanuit de entorinale cortex in de hippocampus komt, wordt verdeeld over de twee outputkanalen (naar corpora mamillaria en naar septum) is onlangs veel meer bekend geworden: door Andersen en medewerkers (1971, 1973) is gevonden dat de hippocampus is opgebouwd uit een serie transversale kanalen, die onafhankelijk functioneren (fig. 2-7). Iedere lamel heeft een zelfde neuronale opbouw die in principe bestaat uit een vierdelig pad. De input gaat van de entorinale cortex via het perforante pad naar de korrelcellen in het fascia dentata gebied. Vandaar loopt de baan via mossy fibres naar het CA<sub>3</sub>-gebied. De axonen van de piramidecellen aldaar delen zich in tweeën: de CA<sub>3</sub>-output gaat in voorwaartse richting via de fimbria naar het septum en een axoncollateraal (de z.g. Schaffer-collateraal) loopt in achterwaartse richting en synapteert op dendrieten van piramidecellen in het CA<sub>1</sub>-gebied (de vierde schakel in het neuronale pad). De CA<sub>1</sub>-output loopt door in achterwaartse richting naar het subiculum vanwaar het naar de corpora mamillaria gaat en aldus participeert in het circuit van Papez. Er blijkt dus dat de lamellaire opbouw van de hippocampus ervoor zorgt dat de input- en outputbanen als het ware 'in elkaars verlengde' lopen: het onderscheid tussen de inkomende banen vanuit de entorinale cortex blijft bestaan in de outputbanen door de stricte scheiding van de CA<sub>3</sub>-neuronen in de fimbria. Het is waarschijnlijk dat deze scheiding van banen ook leidt tot een scheiding in het septum (Eccles, 1978).

Zoals boven reeds aangestipt wijzen alle gegevens erop dat de geheugenopslag niet plaatsvindt in hippocampus of elders in het limbische systeem. De hippocampus is veeleer het instrument dat ervoor zorgt dat de relevante informatie wordt geselecteerd die elders wordt opgeslagen, en wel in de relevante gebieden in de neocortex. Wat betreft de structurele eigenschap-



Figuur 2-7

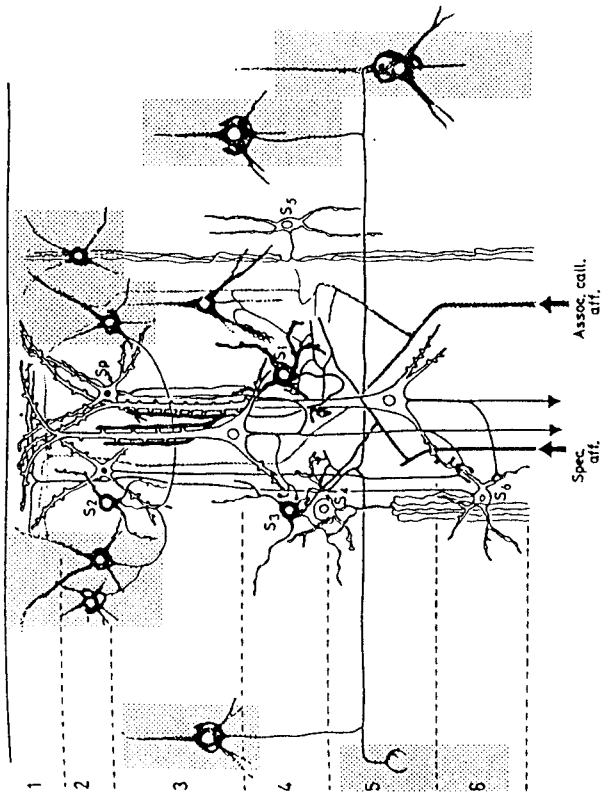
Anatomie van de hippocampus. A Lateraal aanzicht van konijnhersenen waar de pariëtale en temporale neocortex zijn verwijderd. B De in A aangegeven doorsnede is vergroot weergegeven om de voornaamste neuronale elementen te tonen; div: alveus; ento: entorinale cortex; mf: mossy fibres; pp: perforant pad; Sch: Schaffer-collateralen. C Verdeling van CA<sub>3</sub>- en CA<sub>1</sub>-axonen. Diagram van een dorsaal aanzicht met de verdeling en oriëntatie van axonen van CA<sub>3</sub>-cellen (grote zwarte stippen) en CA<sub>1</sub>-cellen (witte stippen). Kleine zwarte stippen zijn de Schaffer-synapsen. D Schematische transversale doorsnede van de hippocampus met een benadering van de histologische relatie van CA<sub>3</sub>- en CA<sub>1</sub>-cellen en axonen. De axondikte is overdreven weergegeven (ontleend aan Andersen e.a., 1971, 1973).



Figuur 2-8

Schema van verbindingen tussen neocortex en mediodorsale thalamus (MD). OF orbitaal opperulak van de prefrontale cortex. TG temporale pool; HG gyrus hippocampi; HI hippocampus; S septum; F fornix; CC corpus callosum; OLB bulbus olfactorius; PC cortex piriformis; E C entorinale cortex; A amygdala; HY hypothalamus; CO gyrus cinguli; 46 area 46 in de frontale kwab (ontleend aan McGeer, Eccles en McGeer, 1978).

pen van de neocortex die relevant zouden kunnen zijn voor de consolidatie en retrieval is een zekere analogie te vinden met de opbouw van de cerebellaire cortex, alhoewel een en ander in de neocortex veel complexer is. In principe is de opbouw van alle gebieden in de neocortex dezelfde. De verschillen tussen de regio's betreffen de dikte van de verschillende lagen van de schors. De opbouw als zodanig is echter dezelfde. Zoals fig. 2-9 toont, zijn er specifieke afferenten, die afkomstig zijn uit de thalamuskernen. Deze vormen excitatoire synapsen op allerlei soorten stervormige cellen in laag 3, 4 en 5 en op de basale dendriten van piramidecellen. Een bepaald soort stervormige cel is bijzonder omdat zijn axon loodrecht staat op de apicale dendriten van twee à drie piramidecellen; te zamen vormen deze een functioneel systeem (Eccles, 1978). Er zijn vele overeenkomsten met de synapsen van een enkele climbing fibre op een Purkinje-cel van het cerebellum. Een ander soort input komt uit associatievezels en commissurale vezels (ofte wel corticocorticale banen die uit dezelfde, respectievelijk de andere



Figuur 2-9

Interconnecties tussen enkele soorten cellen in de cerebrale cortex. Twee piramidecellen zijn zichtbaar in lamina 3 en 5. De specifieke afferente vezel exciteert een stervormig interneuron S<sub>1</sub> waarvan het axon synapseert op de apicale dendriten. De afferenten die worden gevormd door associatie- en callosale vezels (Assoc. coll. aff.) stijgen tot in laag 1 (ontleend aan Szentágothai, 1969, in McGeer, Eccles en McGeer, 1978).

hemisfeer afkomstig zijn). Van deze vezels gaan takken naar lamina 4, maar het grootste deel gaat naar laag 1 en het bovendeel van 2; daar ontstaan horizontale vezels net als de parallelle vezels in het cerebellum, maar nu (ca. 2,5 mm) in alle richtingen. Andere cellen die horizontale vezels vormen in lamina 1, zijn de Martinotti-cellen uit laag 6. Deze cellen zouden volgens Marr (1970) een rol kunnen spelen in de selectie van input uit de horizontale vezels in laag 1 en 2 op de apicale dendriten van de corticale piramidecellen. Volgens Eccles (1978) is deze hypothese onvolledig omdat ze nog geen rekening houdt met de hippocampus, en hij formuleerde dan ook een instructie-selectiehypothese waarin met die nieuwe informatie wél rekening wordt gehouden.

## COGNITIEF LEREN EN DE INSTRUCTIE-SELECTIETHEORIE

Volgens Eccles staat de frontale neocortex centraal in de uiteindelijke organisatie van de vastlegging van het geheugenspoor. Zoals in fig. 2-8 werd getoond, zijn er twee paden die convergeren op de frontale kwab, en wel het directe pad uit de sensorische associatiegebieden en het indirecte circuit dat via de mediodorsale thalamus uit het limbisch systeem afkomstig is. Laatstgenoemde input zou synapteren op een stervormige cel en zo, als een soort climbing fibre een instructie geven aan een systeem van twee à drie piramidecellen. De instructie betreft de manier waarop dit systeem uit de enorme hoeveelheid synapsen van horizontale vezels in laag 1 en 2 degenen moet kiezen die de goede temporele conjunctie hebben. Deze selectie zou dan resulteren in een vergrote synaptische effectiviteit, en aldus in een langdurige potentiering van de geselecteerde synapsen op de apicale dendriet. Het is mogelijk, dat het circuit van Papez nodig is voor de reverberende activatie van de hippocampus met zijn  $CA_3$ -output via het septum naar de mediodorsale thalamus. Wat dit betreft blijkt de hippocampus een bijzondere extra eigenschap te hebben, die hiertoe de mogelijkheid geeft: een van de synaptische verbindingen in het vierdelige neuronale pad door de hippocampus is degene van de entorinale cortex via het perforante pad naar de korrelcellen van de fascia dentata. Deze verbinding in het pad geeft een opmerkelijk langdurige respons op herhaalde elektrische stimulatie van het perforante pad. Hierdoor zou het erg effectief functioneren in een circuit zoals is voorgesteld voor de cirkel van Papez. Gedurende stimulatie van het perforante pad met een frequentie van 10 per seconde (de 'tetanus') wordt een potentiering opgebouwd van de excitatoire postsynaptische potentiaal (EPSP): de posttetanische potentiering (PTP). Het opmerkelijke is dat de PTP en de duur ervan toeneemt als de stimulatie met tussenpozen (van bijvoorbeeld een half uur) wordt herhaald. Zo kan de potentiering gedurende uren of zelfs dagen na stimulatie (Bliss e.a. in Eccles, 1979) nog aanwezig zijn (long term potentiation, LTP). Dit geeft aan dat via dit mechanisme de synaptische transmissie in het circuit met sterk toegenomen kracht kan werken. Volgens Eccles zou de potentiering ook aanwezig zijn op het pad van de  $CA_3$ -neuronen naar de prefrontale neocortex. Zo zou ze ervoor zorgen dat de activatie van het systeem van piramidecellen progressief wordt opgebouwd, waardoor de selectie van de relevante input uit de associatieve-zels mogelijk wordt gemaakt. Volgens de opvattingen zoals in deze paragraaf beschreven zou het onmiddellijke geheugen (dat milliseconden tot seconden bestaat; zie fig. 2-3) zijn toe te schrijven aan de voortdurende activiteit in een neuronaal circuit dat de informatie vasthoudt in een dynamisch patroon van circulerende impulsen. Qua lokalisatie is te denken

aan de neocortex; de hippocampus is hiervoor niet nodig (patiënten met hippocampuslaesies hebben ook een intact onmiddellijk geheugen). Het lange-termijengeheugen, dat dagen tot jaren duurt, wordt volgens de conjunctietheorie vastgelegd in de toegenomen effectiviteit van de synapsen die in conjunctie zijn geactiveerd gedurende het consolideren van de oorspronkelijke informatie. Bij het herinneren wordt verondersteld dat de neocortex-circuits die in het leerproces zijn geconsolideerd als het ware worden 'teruggespeeld'; de teruggespeelde circuits lijken sterk op degenen die ten grondslag lagen aan de oorspronkelijke ervaring. Het STM is de periode tussen het onmiddellijke en het lange-termijengeheugen. Deze periode zou volgens bovenbesproken opvattingen worden overbrugd door de synaptische potentiering van de hippocampus. De posttetanische potentiering zou worden geïnduceerd door de herhaalde synaptische activering van de inputbaan naar de hippocampus; het resultaat is de 'long term potentiation' die ervoor zorgt dat gedurende enige tijd een ononderbroken activiteit bestaat in een circuit waarvan de hippocampus deel uitmaakt. Dit circuit is als het ware een 'parkeerbaan' waarin informatie blijft rondzingen alvorens via de frontale kwab en de associatiegebieden te worden geconsolideerd in het LTM.

Bovenvermelde opvattingen over de neurale basis van leren en geheugen beperken zich tot de elementaire eigenschappen van het opslagmechanisme en zeggen niets over het actieve zoekproces dat belangrijk is voor het terugroepen van opgeslagen informatie. Er is geen rekening gehouden met inhinderende banen in zowel de hippocampus als de neocortex en van extra exciterende en inhinderende circuits in de neocortex. Evenmin is plaats ingeruimd over de recente ontdekking dat de cortex in kolommen of modulen is opgebouwd (b.v. Hubel en Wiesel, 1970). Niettemin vormt de beschreven opvatting een verbinding tussen de gegevens die in de kliniek zijn verzameld met betrekking tot het anatomische substraat van leren en geheugen, en de resultaten die in neurobiologisch en neurochemisch onderzoek zijn verkregen: deze laatste bevestigen het belang van een conjunctietheorie van leren waarin de convergentie van verschillende synaptische inputs op een ontvangende cel kan worden vastgelegd in een permanente verandering van de synaptische effectiviteit (par. 2-5 en 2-6).

## 2-5 Neurobiologisch perspectief

Dat hersenweefsel niet stabiel is maar in staat om de eigen functionele structuur te veranderen in het proces van adaptatie aan de omgeving wordt

aangegeven met de term 'plasticiteit'. Met betrekking tot de verschillende vormen van plasticiteit zijn te onderscheiden: *a* veranderingen waardoor de eigenschappen van het zenuwstelsel worden beschermd tegen fysische, chemische, metabole of andere verstoringen; *b* veranderingen bij neuronale differentiatie en rijping; *c* veranderingen bij informatieverwerkingsprocessen, leren en geheugen (Matthies, 1982). Met betrekking tot de plaats waar deze plastische veranderingen zich afspelen, is duidelijk dat deze plaatsvinden op het niveau van de elementen (neuronen) en de verbindingen daartussen (synapsen). Over de morfologische veranderingen die daarvoor nodig zijn gaat deze paragraaf. Over de chemische veranderingen die zich uiten in een andere morfologie en een andere synaptische transmissie gaat de volgende paragraaf.

#### MORFOLOGISCHE VERANDERINGEN

De opvatting dat de opslag van informatie zich op enigerlei wijze moet uiten als een verandering van synaptische effectiviteit betekent dat een verandering van de structurele relaties tussen het presynaptische en het postsynaptische element daaraan ten grondslag kan liggen. Dit zou zichtbaar moeten zijn in de ultrastructuur. Met betrekking tot de aard van deze veranderingen is te denken aan: de groei van nieuwe synapsen of hypertrofie van bestaande synapsen (pre- of postsynaptisch; zie fig. 2-4). Door toenemende vertakking kan de effectieve interactie tussen pre- en postsynaptische elementen groter worden. Hetzelfde kan plaatsvinden door het verlengen van de synaptische contactgebieden of door het vernauwen van de synaptische spleet. De meeste van deze veranderingen vereisen macromoleculair materiaal dat hetzij direct voorhanden is, hetzij nog moet worden gevormd (par. 2-6).

Het meest bekende voorbeeld van morfologische veranderingen in de hersenen in verband met ervaring betreft studies naar de hersenanatomie van dieren die zijn opgegroeid in een verrijkte omgeving (b.v. Rosenzweig, 1972). Na opgroeien in een verrijkte omgeving (15-30 dagen) hadden ratten een dikkere cortex en wel vooral in het occipitale gebied: de cellen waren groter en er was meer glia. Ook blijkt onder zulke 'verrijkte' omstandigheden een toegenomen vertakking te bestaan van dendriten in de corticale lagen 2, 3 en 5 (Volkmar en Greenough in Squire en Schapfler, 1981), wat betekent dat de vertakkingspatronen van dendriervelden kan worden vergroot door ervaring. Ook de synaps lengte bleek vergroot te zijn. Deze veranderingen in neuronale morfologie lijken in vele opzichten op de verschillen tussen dieren die in licht of in donker zijn opgegroeid; katten die gedurende de eerste zes weken van hun leven in het donker waren opge-

groeid hadden kleinere neuronon in de visuele cortex, een grotere neuron-dichtheid en minder synapsen en spines per neuron (Cragg, 1975). Blijkbaar ontwikkelt het neuronale weefsel zich minder goed in een zintuiglijk gedepriiveerd dier en vermindert daardoor de mogelijkheid tot het vormen van verbindingen.

#### ANDERE VORMEN VAN PLASTICITEIT

Andere vormen van plasticiteit blijken op te treden na bepaalde soorten weefselbeschadiging. Na het verwijderden van één synaptische input kan er 'sprouting' plaatsvinden van nieuwe terminals die afkomstig zijn van een andere synaptische input, waardoor de nu vacante gebieden worden 'overd'. Een laesie in de entorinale cortex bijvoorbeeld (fig. 2-7) zorgt voor degeneratie van de input op de gyrus dentatus, waardoor de daar aanwezige associatievezels zich sterk uitbreiden en de vrijkomende plaatsen bezetten. Ook ten aanzien van het septum is zo'n proces beschreven. Na doorsnijden van de baan uit hippocampus naar septum krijgen de projecties aldaar die afkomstig zijn uit 'medial forebrain bundle' een grotere omvang (zie Squire en Schapfler, 1981). Bij dit type plasticiteit bestaat een interactie tussen twee inputs die convergeren op een gemeenschappelijk neuron. Wanneer de invloed van één input vermindert, wordt de bijdrage van de overblijvende input groter. Zeer illustratief zijn wat dat betreft de experimenten van Hubel en Wiesel (1970) naar de invloed van zintuiglijke deprivatie op de ontwikkeling van de neuronon in de occipitale schors van de kat. De meerderheid van de neuronon in de visuele cortex van de kat kunnen in principe worden beïnvloed door input uit beide ogen; een minderheid van deze cellen reageert alleen op input uit hetzij het linker hetzij het rechter oog. Nu blijkt de visuele ervaring van de jonge kat gedurende de eerste weken na de geboorte bepalend te zijn voor de responsiviteit en de karakteristieken van de corticale cellen. Wanneer een van beide ogen direct na de geboorte wordt afgeplakt blijkt in een later stadium dat alle cellen alleen door het 'ervaren' oog worden gestuurd. Omdat er echter geen neurodegeneratie blijkt te zijn moet de conclusie luiden dat er een verandering van neuronale verbindingen moet zijn opgetreden die ervoor zorgt dat cellen die normaliter zouden hebben gereageerd op het afgeplakte oog, nu alleen reageren op het ervaren oog. Bij afplakken van twee ogen blijkt zo'n herorganisatie niet op te treden. De deprivatie van één oog leidt tot inklinking van bijbehorende corticale kolommen op de primaire visuele schors en verdikking van de kolommen die input krijgen uit het ervaren oog. Het is bij deze vorm van plasticiteit duidelijk dat er geen atrofie van neuronon plaatsvindt, maar dat de geobser-

veerde functionele veranderingen samenhangen met een verandering in het patroon van synaptische verbindingen.

Een ander soort plasticiteit hangt samen met een vermindering van het aantal synaptische connecties en een herorganisatie daarvan. Zo blijkt bij allerlei diersoorten dat ten tijde van de geboorte veel meer synapsen aanwezig zijn dan later in de ontwikkeling. Zo is het aantal distale dendriten in de visuele cortex van de rat maximaal bij 19 dagen. Bij pasgeboren katten zijn synapsen op spinale motorneuronen aanwezig die worden geëlimineerd in de eerste drie weken na de geboorte. Verder is evident dat bij een aantal diersoorten het aantal aparte vezels naar een bepaald doelorgaan afneemt bij gelijkblijvend of toenemend aantal synapsen. Dat kan dan gebeuren omdat het overblijvende axon meer vertakkingen heeft (overzicht zie Squire, 1981). Een eigenschap die vele van de beschouwde mechanismen gemeen hebben is de competitieve interactie tussen neuronen, waarbij axonterminals kunnen concurreren om synapsplaatsen of elkaars werking anderszins kunnen beïnvloeden. Opvallend is dan ook de overeenkomst met de connectietheorie van leren, zoals in de vorige paragraaf naar voren is gebracht.

Al de hier beschouwde mechanismen zijn tot nu toe voornamelijk bestudeerd buiten de context waarin normaliter termen als 'leren' en 'geheugen' zouden worden gebruikt. Niettemin wordt het aannemelijk geacht dat dit soort plastische veranderingen op het niveau van de verbindingen tussen zenuwcellen ten grondslag ligt aan de geheugenopslag (Squire en Schapfler, 1981; Matthies, 1982). De chemische veranderingen die parallel daaraan plaatsvinden en als zodanig de moleculaire grondslag vormen van leren en geheugen worden in de volgende paragraaf toegelicht.

## 2-6 Biochemische correlaten van leren en geheugen

Dat er bij 'het geheugen' sprake moet zijn van een of andere permanente opslag die is gecodeerd in biochemische veranderingen in de hersenen is een opvatting die al geruime tijd bestaat maar door de jaren heen een aantal zeer verschillende theorieën heeft opgeleverd. In eerdere opvattingen was bijvoorbeeld een plaats weggelegd voor 'geheugenmoleculen' die zorgden voor de permanente geheugenopslag. Deze ideeën zijn door vrijwel iedereen verlaten omdat ze niet in overeenstemming zijn met de huidige kennis over het cerebrale substraat van geheugen en over het belang van de connecties tussen neuronen en de morfologie van de synaps. Volgens de huidige meest gangbare opvattingen zijn het de veranderingen op moleculair niveau die zich op cellulair niveau uiten in de vorm van synapsgroei en dergelijke. De

aanmaak en het transport van de moleculaire bouwstenen van de cel vormen de cellulaire machinerie die nodig is om de macroscopische veranderingen tot stand te brengen. Behalve dat nieuwe macromoleculen nodig zijn als bouwstenen van de synaps, dendriet, spine enz. zijn er ook veranderingen op moleculair niveau van de membraan. Deze uiten zich niet op morfologisch niveau maar vormen wel het moleculaire mechanisme voor een veranderde synaptische effectiviteit. Bij dit soort veranderingen wordt gedacht aan conformatieveranderingen van reeds aanwezige moleculen; aan chemische veranderingen van die moleculen door bijvoorbeeld fosforylering, methylering, acetylering, glycosylering; en aan conformatieveranderingen in receptortewitten waardoor inactieve receptoren worden geblokkeerd en het aantal bindingsplaatsen wordt vergroot. Ook andere enzymatische processen kunnen veranderen en als zodanig een aspect zijn van het moleculaire substraat van leren en geheugen. Daarbij wordt gedacht aan veranderingen in het metabolisme en de uitstoting van de neurotransmitters die de uiteindelijke impulsoverdracht tussen neuronen voor hun rekening nemen.

Met betrekking tot leren en geheugen heeft zich de laatste vijftien jaar een geleidelijke verandering voltrokken in de onderzochte chemische parameters. Van een oorspronkelijke nadruk op het metabolisme van nucleïnezuren (DNA en RNA) verschoof de aandacht naar de aanmaak van eiwitten. Pas onlangs is er meer aandacht gekomen voor andere processen, zoals het metabolisme van de cyclische nucleotiden, die in iedere cel als een intracellulaire 'boodschapper' fungeren voor extracellulaire boodschappers zoals hormonen, transmitters e.d. Ook is een sterk groeiende aandacht voor het belang van posttranslationele veranderingen in eiwitten als een mechanisme voor korte-termijnveranderingen die ten grondslag liggen aan geheugenprocessen.

De literatuur over de biochemische correlaten voor leren en geheugen beschrijft voornamelijk dierexperimenteel onderzoek. Helaas verschillen de studies sterk ten aanzien van de bestudeerde biochemische parameter, de methoden van onderzoek, alsook de gedragsparadigmata die worden gebruikt voor de correlatie tussen biochemische processen en de soorten leren c.q. geheugen (voor een overzicht, zie Agranoff, 1981).

## LEER- EN GEHEUGENPARADIGMATA

Vele van de gebruikte onderzoeksparadigmata maken op een of andere wijze gebruik van het principe van 'klassiek of Pavloviaans conditioneren'. In deze opzet wordt een stimulus aan het dier aangeboden (de geconditioneerde stimulus, cs; er gaat bijvoorbeeld een lampje branden). Kort daarna wordt



een tweede stimulus aangeboden (de ongeconditioneerde stimulus, ucs; bijvoorbeeld een milde elektrische schok). Deze leidt tot een poging om de schok te ontsnappen (de geconditioneerde respons). Als het proefdier enkele malen in deze situatie is geweest, zal de cs als een waarschuwingssignaal gaan fungeren; het dier probeert de schok bij voorbaat te vermijden; het heeft 'geleerd' dat de ucs (schok) zal volgen op de cs (het lampje). Op dit principe van klassiek conditioneren berust een aantal proefopstellingen. In de 'shuttlebox' bijvoorbeeld leert het dier dat het aan de schok kan ontsnappen, of deze zelfs kan vermijden. Daartoe moet het over een schutrink heen springen dat de kooi in tweeën deelt. In de paalspringkooi ontsnapt of vermijdt het dier de schok door te springen in een middenin de kooi gemonteerde paal. In deze twee opstellingen wordt een *actieve* respons gemeten. Voor *passief* vermijdingsgedrag daarentegen moet het proefdier leren om een voor hem natuurlijk gedrag te onderdrukken. In een 'step-down' taak moet een muis of rat de tendentie onderdrukken om van een platform in een kooi naar beneden te springen. In een 'step-through' taak wordt gebruik gemaakt van de neiging om licht te vermijden. Het dier loopt door een poortje uit het licht een donkere ruimte binnen en krijgt daar een elektrische schok, als gevolg waarvan het passief vermijdingsgedrag gaat vertonen (het blijft buiten). In het 'conditioned taste aversion'-paradigma leert het dier een likrespons te vermijden die een gevoel van ziek zijn tot gevolg heeft.

Een zekere verrijking in leertaken betreft het leren discrimineren: het dier leert om een bepaald deel van de opstelling te kiezen op basis van positie (links of rechts), verlichting, kleur en dergelijke. Ook bij discriminatie kan weer sprake zijn van 'escape learning' (ontsnappen) en 'avoidance learning' (vermijden). Het voordeel van discriminatietaken is, dat het effect van ziekte van het subject minimaal is omdat het bij deze taak gaat om een keuzerespons. Als het gaat om een motorische respons, zoals bij actief of passief vermijdingsgedrag, is de snelheid van responsie gewoonlijk de parameter waarin het leren wordt gemeten. Natuurlijk kan de gezondheidstoestand van het dier gemakkelijk de snelheid beïnvloeden. Dit probleem is van belang bij al die onderzoeken waarin wordt geprobeerd om het leren, c.q. geheugen te beïnvloeden door methoden die het dier ook ziek maken (interveniërende benadering). Aan de andere kant is het voordeel van het paradigma van passief vermijdingsgedrag, dat gewoonlijk maar één enkele leertrial nodig is om een beoordeling te krijgen van het leervermogen. Bij een 'step-through'-taak bijvoorbeeld zal een onervaren dier binnen enkele seconden het donkere compartiment zijn binnengegaan, terwijl dat tientallen seconden neemt na één ervaring met een elektrische schok. Daardoor is er een snel (one-trial) leren mogelijk, in tegenstelling tot de procedure bij het leren discrimineren, waarvoor vele trials nodig zijn.

Naast deze complexe leertaken waarin waarnemings- en motorische componenten beide een rol spelen, zijn er ook 'zuiverder' motorische taken, bijvoorbeeld een goudvis die moet leren een goede lichaamspositie in te nemen na een verstoring daarvan door een polystyreen bolletje dat is bevestigd aan een van de vinnen.

Met betrekking tot de manieren waarop leren en geheugen in een getal worden vastgelegd bestaat veel verschil tussen verschillende onderzoeken. Een veelgebruikte maat voor 'aanleren' (Engels: acquisition) is het aantal leertrials dat nodig is om de respons af te leren, of de verhouding van de goede en foute responsen in een bepaald deel van de proefneming (b.v. de eerste vijf leertrials). Bij passief vermijdingsgedrag, waar immers maar één trial nodig is, wordt gewoonlijk de latentietijd gemeten, oftewel de tijd tussen stimulus en respons. In het spraakgebruik wordt naast acquisition veel gebruik gemaakt van de term 'uitdoving' (Engels: extinction). Daarmee wordt bedoeld, dat het aangeleerde gedrag in frequentie zal afnemen wanneer de condities die ertoe hebben geleid (de ucs, dus bijvoorbeeld de elektrische schok) achterwege blijven. De extinctie wordt gewoonlijk gebruikt als een maat voor 'vergeten'. Er zijn bijvoorbeeld maatregelen die het dier resistent maken tegen extinctie (par. 2-7). Ook de term retentie (Engels: retention) wordt gebruikt als een maat voor het vergeten en geeft aan in hoeverre een eerder aangeleerd gedrag nog steeds door het dier wordt vertoond.

#### INTERVENIËRENDE BENADERINGEN

De essentie van deze benaderingswijzen is een bepaalde behandeling van het dier die leidt tot een verstoring van geheugenprocessen en die tegelijk weerspiegeld wordt in parallele veranderingen in chemische parameters. Met betrekking tot de biochemische correlaten van leren en geheugen is vooral veel kennis verkregen met methoden die gebruik maken van eiwitssyntheseremmers, van elektroconvulsieve schok (ecs) en van stoffen die het geheugen kunnen verbeteren. Door perifere of intracerebrale toediening van eiwitssyntheseremmers blijkt bij een groot aantal diersoorten de vorming van LTM te zijn geblokkeerd; opmerkelijk is, dat door deze behandeling het aanleren van het gedrag noch het STM worden beïnvloed (voor overzicht zie Dunn, 1980; Agranoff, 1981). Dat wil zeggen, dat dieren die behandeld zijn met deze stoffen net zo goed leren als onbehandelde dieren. Wanneer echter na enige tijd de retentie wordt getest, blijken de behandelde dieren geen stabiel LTM te hebben gevormd. Zo vond Agranoff in een serie onderzoeken met goudvissen in het shuttlebox-paradigma dat behandeling vlak voor of vlak na het aanleren geen effect had op de retentiemeting direct na het leren, maar wel op de retentiemeting één week daarna.

Het effect op deze uitgestelde retentie neemt langzamerhand toe; zes uur na het aanleren was er nog geen effect, na twee dagen wel en na vier dagen was het maximaal. Dat het ging om een biochemisch proces dat plaatsvindt na de leertrial bleek ook uit het feit dat de eiwitsyntheseremmer geen effect sorteerdte als deze vlak voor de retentietest werd toegediend. Dat de geheugenconsolidatie op een chemisch proces berust, bleek ook uit de experimenten waarin de vis na de leertrial werd afgekoeld of juist verwarmd. Hierdoor bleek inderdaad de LTM-consolidatie te worden vertraagd of juist versneld, hetgeen berust op het feit dat de snelheid van chemische reacties afhankelijk is van de temperatuur.

In uitgebreide studies met muizen is na de oorspronkelijke studies van Flexner aangetoond dat het ging om een selectief effect op geheugen en dat de slechtere leerprestatie geen secundair effect is van het ziek-voelen van het dier (zie Agranoff, 1981). Een opmerkelijk verschil tussen de studies met goudvissen en muizen is dat de consolidatiesnelheid bij de muis (15-30 min.) veel sneller is dan bij de vis (uren tot dagen). Dit is van groot theoretisch en praktisch belang in verband met verschillen met de mens, waarbij de consolidatie geacht wordt al na 0,5 seconde te beginnen (par. 2-3). In studies bij muizen is ook gevonden dat de remming van eiwitsynthese én LTM het meest efficiënt is, wanneer de syntheseremmer direct na de leertrial wordt toegediend. Dit is een bevestiging voor de opvatting dat de processen die ten grondslag liggen aan het onmiddellijke en korte-termijngeheugen (en verantwoordelijk voor het aanleren van het gedrag), anders zijn dan de processen samenhangend met LTM.

Interessant zijn de studies waarin de plaats van toediening van de syntheseremmer is gevarieerd (subcutaan, systematisch, intracerebraal, in specifieke hersenkernen). Al zijn deze lokalisatiestudies nog niet erg precies, zij wijzen erop dat hippocampus en amygdala effectieve plaatsen zijn voor de syntheseremmers (Eichenbaum e.a., 1976; zie Agranoff, 1981), terwijl in ieder geval wordt bevestigd dat de hersenen inderdaad het orgaan zijn dat het gedragseffect van deze stoffen bewerkstelligt. Dat het een centraal effect is blijkt ook uit het feit dat na centrale toediening veel minder van de stof nodig is voor het gedragseffect. Met betrekking tot de regionale specificiteit vonden Eichenbaum en medewerkers (1976) dat er wel een amnestisch effect was van de door hen gebruikte syntheseremmer in septum, hippocampus, amygdala en posterolaterale thalamus maar niet in de anterolaterale thalamus, reticulaire formatie of posterieure of laterale neocortex. Ook anderen rapporteren soortgelijke bevindingen (Dunn, 1980). Deze gegevens wijzen weer op het belang van limbische structuren voor het proces van consolidatie. Ten aanzien van de vraag hoe de eiwitsyntheseremmers hun effect sorteren, bestaan voldoende aanwijzingen dat de geheugeneffecten niet

worden veroorzaakt door de bijwerkingen zoals de bij sommigen van dit soort stoffen optredende convulsies en de vertraging in de motoroutput (zie Dunn, 1980). Dunn concludeert dat alle gegevens in overeenstemming zijn met een werkelijk amnestische werking van de eiwitsyntheseremmers (met als enig mogelijke uitzondering puromycine dat een wat breder werkingsgebied heeft). Er is bijvoorbeeld geen enkele correlatie tussen de inductie van toevallen en het amnestisch effect van de stoffen. Ook de relatie tussen convulsies en vertraging in de eiwitsynthese is verre van duidelijk. Van de fysiologische bijwerkingen die zijn gerapporteerd, zoals abnormale elektrische activiteit in de hippocampus (Cohen e.a. en Ungerer e.a. in Dunn, 1980) en diarree, is het onwaarschijnlijk dat deze neveneffecten belangrijk zijn voor de amnesie.

Omtrent de biochemische mechanismen die ten grondslag liggen aan de gedragsactiviteit van de eiwitsyntheseremmers is het een en ander duidelijk geworden. De meest gebruikte - meest effectieve - eiwitsyntheseremmers zijn in gebruik als antibiotica. Er zijn verschillende klassen van dit soort verbindingen, die in chemische structuur sterk verschillen en ook verschillende stappen in de eiwitsynthese remmen. Daarom wordt verondersteld dat het inderdaad gaat om die werking die ze gemeenschappelijk hebben, en dat is de geremde eiwitsynthese. Het blijkt dat dit effect groter moet zijn dan 90% om een effectieve amnesie te veroorzaken. Overigens blijkt de dosis van iedere stof die de eiwitsynthese voor meer dan 85% remt ook amnestisch te zijn. In dat opzicht is de duur van het effect van de verschillende stoffen ook belangrijk. Zo bleek cycloheximide meer amnesie te induceren dan een zelfde dosis anisomycine, terwijl toch het effect op de eiwitsynthese hetzelfde was. Dit bleek veroorzaakt te worden doordat het eerstgenoemde effect langer aanwezig bleek (Flood, 1973 en 1975, in Dunn, 1980). Het biochemische effect van puromycine is het voortijdig losmaken van de eiwitketen van de ribosoom, waardoor deze polypeptiden onbruikbaar blijven. Cycloheximide en anisomycine daarentegen hebben een heel ander werkingsmechanisme; beide belemmeren de mechanismen voor de synthese van de peptidebinding (Vasquez, 1979, in Agranoff, 1981). Cycloheximide bijvoorbeeld zou daardoor de eiwitsynthese alleen maar vertragen. Deze verschillen in biochemische werking hebben belangrijke implicaties: puromycine inactieveert, terwijl de andere twee veelgebruikte syntheseremmers alleen vertragen (en dan nog volgens verschillend mechanisme). Dit geeft een verklaring voor verschillen in effect en voor het feit dat bij sommige inhibitoren toch een partiële geheugenopslag plaatsvindt. Als het waar is dat de eiwitsynthese volledig geïnactiveerd wordt door puromycine, verklaart dit dat deze soort amnesie niet gevoelig is voor behandelingen, in tegenstelling tot de cycloheximide-geïnduceerde amnesie (Barraco en Stetner, 1976). Anderen

vonden echter dat verschillende soorten behandeling wel in staat zijn om de door puromycine opgewekte amnesie tegen te gaan.

Andere – veel minder gebruikte en theoretisch voorlopig onduidelijker – interventiemethoden betreffen het gebruik van  $\text{CO}_2$  van gemodificeerde aminozuren, van antilichamen en van elektroconvulsieve schok (ECS). Toepassing van ECS is een van de eerste methoden die liet zien dat het korte- en lange-termijengeheugen van elkaar onderscheiden konden worden (McGaugh, 1966). Net als bij de eiwitssyntheseremmers blijkt ECS alleen effect te hebben op het LTM dat geruime tijd na het aanleren wordt gemeten, en niet op het aanleren. Dit suggereert weer dat een of ander biochemisch of metabool effect van de behandeling zorgt voor de amnesie, en niet de schok zelf of de convulsies die daarmee vaak samengaan. Overigens heeft ECS langdurige effecten op het neurotransmittermetabolisme en op de turnover van macromoleculen (Kety e.a., 1967, en Wynter, 1979, in Agranoff, 1981).

De observatie dat de amnesie die wordt opgewekt door ECS, door puromycine, door  $\text{CO}_2$  en door andere behandelingen is tegen te gaan door behandeling met algemene stimulantia, met adrenerge agonisten en ook door neuropeptiden (voor overzicht Dunn, 1980; zie ook par. 2-7) suggereert echter dat al deze vormen van amnesie in bepaalde belangrijke aspecten overeenkomen. Ook de uiterst belangrijke bevinding dat aanleren en STM niet worden beïnvloed maar LTM wel, wijst op een wat dat betreft gemeenschappelijk mechanisme. Dat de onderzoeken naar de anatomische lokalisatie van het biochemische effect wijzen op het belang van limbische structuren zoals de hippocampus, is in overeenstemming met de gegevens uit eerdere paragrafen waarin die structuren essentieel bleken te zijn voor het proces van geheugenconsolidatie. Het is vooralsnog onduidelijk in hoeverre de geheugenstoornissen die bij de mens worden veroorzaakt door ECS berusten op dezelfde cerebrale mechanismen. De aard van de geheugenstoornis en de temporele aspecten daarvan wijzen daarop.

#### CORRELATIEVE BENADERINGEN

Wanneer in een experiment wordt gezocht naar een verandering in structuur of in biochemische parameters die parallel loopt aan de veranderingen op gedragsniveau (verbeterd leren, een betere prestatie op een retentietest) dan spreekt men van een correlatieve benadering. In deze opzet is het natuurlijk goed mogelijk, dat de geobserveerde biochemische veranderingen niet met leren en geheugen samenhangen, maar dat deze veeleer het cerebrale substraat zijn van beter verlopende sensorische processen, van een veranderde motoriek, van veranderingen als gevolg van specifieke stress of

andere niet-specifieke epifenomenen. Er zijn dan ook veel neurochemische onderzoeken die wel rapporteren dat er sprake is van een verhoogde aanmaak van nucleïnezuren of-eiwitten, maar waarbij deze veranderingen zo groot en zo algemeen waren, dat het vrijwel zeker is dat deze geen specifieke relatie hebben met geheugen (Agranoff, 1981). Het voordeel van de correlatieve benadering is dat de interpretatieproblemen van het gebruik van de interveniërende benadering niet optreden, alhoewel een aantal specifiek biochemische interpretatieproblemen daarvoor in de plaats komen. Deze hebben vooral te maken met de biochemische techniek waarin van radioactieve precursors gebruik wordt gemaakt. Bespreking daarvan valt buiten het kader van dit hoofdstuk.

Veranderingen in hersen-RNA waren (in de jaren zestig) de eerste waarvan werd verondersteld dat deze zouden correleren met leren en geheugen. De huidige status van het onderzoek naar het RNA-metabolisme is, dat er wel veel experimenten zijn geweest met allerlei soorten controleproef dieren, maar dat nog steeds niet duidelijk is of de waargenomen veranderingen samenhangen met leren of met de stress die aan de training is verbonden (Rainbow, 1979). Dat er meetbare veranderingen zijn in RNA is wel duidelijk, zoals bijvoorbeeld is aangetoond in de experimenten van Shashoua. Hij liet zien dat de veranderingen in het RNA-metabolisme ook werden vergezeld door veranderingen in de vorming van eiwitten. In een motorische leertaak bij goudvissen bleek dat een betere prestatie vergezeld ging van veranderingen in de vorming van nucleïnezuren en-eiwit. Shashoua (1978) claimt dat er drie eiwitten specifiek zouden zijn veranderd door de training, maar anderen twijfelen aan de specificiteit van het effect (Agranoff, 1981; Dunn, 1980). Dit roept weer de vraag op of er niet veeleer van een specifieke beïnvloeding sprake is. Er werd gerapporteerd dat antilichamen tegen een van de drie eiwitten ook amnestisch werken. Verder zijn er aanwijzingen dat de cellen die de eiwitten bevatten, langs de hersenventrikels gelokaliseerd zijn. Dat met deze experimenten van Shashoua nog niet zeker is hoe de gemeten veranderingen in biochemische parameters bij de goudvis samenhangen met leren en geheugen, doet niets af aan de waarde van deze serie onderzoeken waarin weer blijkt dat de sequentie 'RNA-vorming' – 'eiwit-synthese' van belang is voor leren. Soortgelijke bevindingen zijn gedaan door Hyden en medewerkers (zie Cupello en Hyden, 1978) in de hippocampus. In deze structuur bleek naast een verandering in RNA ook een verandering in het – hersenspecifieke – S100-eiwit aanwezig te zijn terwijl een antilichaam tegen het S100-eiwit volgens deze onderzoekers in staat was het aanleren te verhinderen. Ook tegen deze onderzoeken zijn echter theoretische en methodologische bezwaren in te brengen. Rose en medewerkers (1981) hebben 'imprinting'-experimenten gedaan met kuikens die direct na

de geboorte al dan niet werden blootgesteld aan visuele stimulatie. Zij lieten zien dat na het chirurgisch scheiden van beide hersenhelften imprinting kan plaatsvinden via het ene oog terwijl het andere (en de daarmee verbonden hersenhelft) hiervoor ongevoelig blijft. Onder deze omstandigheden bleek het RNA-metabolisme meer te zijn veranderd in de hersenhelft waarin imprinting had plaatsgevonden. In andere experimenten, met intacte kuikens, werd gevonden dat zowel RNA- als eiwitmetabolisme selectief zijn vermeerderd in de hersenen van deimprinted dieren vergeleken met controledieren. Ook bij deze onderzoeken is helaas nog niet duidelijk in hoeverre de gerapporteerde veranderingen specifiek samenhangen met leren, of simpelweg met aspecten van de gedragsituatie die niets met geheugen te maken hebben (Agranoff, 1981; Dunn, 1980). Wel laten andere onderzoekers met een andere biochemische methode (de deoxyglucosetechniek) zien dat onder deze omstandigheden meer energie wordt verbruikt in de betrokken hersendelen (Kohsada e.a., in Agranoff, 1981), hetgeen wel kan betekenen dat de betrokken hersendelen bezig zijn met de verwerking van omgevingsinformatie, en dus met leren. Op grond van het vele en diverse onderzoek dat op het gebied van de aanmaak van macromoleculen (nucleïnezuren en eiwitten) tot 1980 is verricht concludeerde Dunn (1980) dat er inderdaad een soort regionale, biochemische en zelfs gedragspecificiteit bestaat. Niettemin maken de grootte en de aard (aspecifiek) van de biochemische veranderingen het onwaarschijnlijk dat deze de *opgeslagen* informatie weerspiegelen. Veel waarschijnlijker is, dat ze een maat zijn voor een algehele cellulaire activatie die noodzakelijk is, wil leren kunnen plaatsvinden.

De tot nu toe besproken biochemische veranderingen betreffen uitsluitend de aanmaak van nieuwe macromoleculen. De meeste eiwitten worden echter veranderd nadat de primaire aminozuursequentie is samengesteld en de laatste tijd is dan ook in toenemende mate onderzocht, of zulk soort structurele modificaties in een molecuul wellicht samenhangen met een andere functie en of deze aldus een rol kunnen spelen in de geheugenverandering. Met betrekking tot de eiwitfosforylering is duidelijk geworden dat deze belangrijk is voor activering en deactivering van enzymen, waardoor deze eenvoudige covalente modificatie een zeer snelle functionele membraanverandering tot stand kan brengen. Een relatie tussen eiwitfosforylering en gedrag is voorgesteld (Bär e.a., 1982; Routenberg, 1982) net zoals de glycosylering van eiwitten daarin een rol kan spelen (Matthies, 1982). Ook andere enzymatische processen die maar één modificatiestap vereisen zoals eiwitmethylering en -acetylering kunnen samenhangen met de in deze paragraaf besproken processen. Het grote belang van onderzoek naar deze processen hangt samen met verschillen in de tijds van leren en geheugen

(fig. 2-3). Het onmiddellijke geheugen berust niet op eiwitsynthese omdat in seconden nog geen eiwitsynthese kan hebben plaatsgevonden maar wel een tijdelijke verandering van membraaneigenschappen die de uiting is van de posttranslationale modificatie van reeds in die membraan aanwezige eiwitten. Dit verklaart dan dat eiwitsyntheseremmers geen effect hebben op onmiddellijk geheugen, STM en 'aanleren' maar wel op de permanente opslag in het lange-termijngeheugen (zie Biochemisch model).

#### NEUROTRANSMITTERS, LEREN EN GEHEUGEN

Het onderzoek naar de correlatie tussen biochemie en leren en geheugen bij de mens betreft met name de relatie tussen de aanwezigheid en het metabolisme van neurotransmitters in de hersenen van de ouder wordende mens (zie Jolles, 1984). De meest in het oog springende stoornis bij de eerste stadia van de (pre)seniele demantie van het type Alzheimer betreft een verminderd geheugen (par. 2-3). Onderzoeken naar pathologische veranderingen in de hersenen van dit soort patiënten hebben aan het licht gebracht dat er specifieke veranderingen zijn in het metabolisme van bepaalde neurotransmitters, hetgeen kan impliceren dat banen en structuren die deze transmitters bevatten, belangrijk kunnen zijn voor leren en geheugen (voor een recent overzicht, zie Rossor, 1982 en diverse auteurs in Corkin e.a., 1981). Met betrekking tot acetylcholine is gevonden dat zowel het enzym dat deze transmitter aanmaakt als het afbrekende enzym minder actief is in de hersenschors van patiënten met de ziekte van Alzheimer terwijl het aantal receptoren wel hetzelfde bleef. De lokalisatie van de cholinerge stoornis is belangrijk; hoewel namelijk cholinerge neuronen zeer veelvuldig voorkomen in hersenen en ruggemerg, blijkt dat niet alle cholinerge systemen in dezelfde mate zijn aangedaan; sommige systemen blijken zelfs onveranderd. De grootste veranderingen vinden plaats in temporale neocortex, hippocampus en amygdala. Opmerkelijk is, dat vooral het cholinerge inputsysteem naar de cortex en hippocampus is aangedaan veeleer dan een in de cortex intrinsiek systeem. Veel onderzoekgegevens impliceren de nucleus basalis van Meynert. Het cholinerge deficit blijkt beperkt te zijn tot het gebied rond deze kern en dus niet aanwezig te zijn in de nabijgelegen putamen en globus pallidus (Rossor, 1982), hetgeen weer suggereert dat de abnormaliteit niet algemeen is, maar voornamelijk het stijgende projectiesysteem betreft.

Dat catecholaminen betrokken kunnen zijn bij leren en geheugen is het eerst voorgesteld door Kety (1970). Hij suggereerde dat het diffuse projectiesysteem van deze neuronen uitstekend in staat is om significante informatie

die samenhangt met 'arousal' of 'stress' te bekrachtigen op individuele synapsen. Bij de ziekte van Alzheimer is gevonden dat behalve het cholinerge systeem ook het noradrenerge systeem minder functioneert. Dit bleek uit de vermindering van de corticale hoeveelheid noradrenalin (NA; zie Winblad en medewerkers in Corkin e.a., 1981) en uit het feit dat het enzym dat de laatste stap vormt in de synthese van NA, minder actief was. Ook waren er histologische aanwijzingen voor een degeneratie van de ascenderende NA-banen uit de locus coeruleus in de lagere hersenstam. Deze observaties zijn extra belangwekkend vanwege de klinische gegevens die wijzen op een betrokkenheid van deze ascenderende banen bij leerstoornissen (zie par. 2-3). Ook kunnen deze observaties in verband worden gebracht met het uitgebreide dierexperimentele onderzoek dat erop wijst dat deze z.g. 'dorsale noradrenerge bundel' een belangrijke rol speelt in leren en geheugen en in de gedragseffecten van geheugenactieve neuropeptiden (Bohus e.a., 1982). Ook van andere transmittersystemen die projecteren naar de cortex zijn aanwijzingen gevonden voor een verminderde functie. Dat geldt bijvoorbeeld voor serotonine dat gereduceerd is in de hippocampus en voor dopamine dat in een aantal subcorticale gebieden minder aanwezig is (Winblad e.a. in Corkin e.a., 1981). Deze gegevens zijn echter minder duidelijk dan die voor acetylcholine en noradrenalin (Rossor, 1982).

De gegevens die bij dementerende patiënten zijn verkregen zijn in die zin moeilijk interpreteerbaar, dat onduidelijk is of de veranderingen in biochemische parameters correleren met de slechte leer- en geheugenprestatie van de betrokken patiënten, of veel meer met andere, meer specifieke stoornissen. Er zijn echter ook veel experimenten met dieren gedaan waaruit een relatie tussen catecholaminen en leren en geheugen blijkt. In zijn algemeenheid blijkt dat antagonistische van het catecholaminemetabolisme het leren en geheugen verslechteren terwijl agonisten het juist verbeteren. Er zijn echter ook enkele studies die het tegenovergestelde beweren (zie Dunn, 1980). In studies naar de correlatie tussen biochemische en gedragseffecten van catecholamine-antagonisten zijn vrij duidelijke aanwijzingen verkregen dat het vooral NA is dat iets met leren en geheugen te maken heeft en dat het daarbij niet zozeer gaat om de geheugenopslag maar om een of ander aspect van het aanleren (Haychock e.a., 1978). Ook de gegevens van Gold en Van Buskirk (in Dunn, 1980) zijn in overeenstemming met deze opvatting; deze onderzoekers vonden dat de hoeveelheid NA in de cortex 10 minuten na de training direct correleerde met de prestatie op de retentietest.

Met betrekking tot serotonine bij proefdieren lijkt het vrij duidelijk dat er een relatie is met vermijdingsgedrag, gezien de gegevens van Kovács en medewerkers en Rigter en medewerkers (in Dunn, 1980). In de laatstgenoemde onderzoeken bleek serotonine in de hippocampus altijd ver-

hoogd bij ratten met een goede retentie. Na behandeling met  $\text{CO}_2$  was zowel de retentie verslechterd als serotonine verlaagd, en deze waarden werden genormaliseerd door behandeling met gedragsactieve neuropeptiden afgeleid van vasopressine (DG-LVP) en  $\text{ACTH}$  ( $\text{ACTH}_{4-10}$ ). Het belang van de hippocampus in verband met leren en geheugen wordt ook weer door deze onderzoeken ondersteund.

Wat betreft de relatie tussen neurotransmitters en leren en geheugen kan in zijn algemeenheid gesteld worden dat acetylcholine een directere rol speelt in geheugenprocessen dan de catecholaminen. Laatsgenoemde zouden vooral belangrijk zijn voor mechanismen die weliswaar een voorwaarde zijn voor geheugenvorming en retrieval, maar toch wat minder specifiek zijn. Het zou daarbij veel meer gaan om 'activatie' en 'arousal' (Jolles, 1983b, 1984).

#### EEN BIOCHEMISCH MODEL

De in het voorgaande gepresenteerde gegevens over biochemische correlaties van leren en geheugen wijzen erop dat er een soort regionale specificiteit is: vooral diepe structuren in de temporale kwab (zoals de hippocampus) zijn geïmpliceerd, maar ook acetylcholine- en catecholaminebevattende projectiesystemen naar de hersenschors. In eerdere paragrafen kwam ook naar voren dat voor een effectieve geheugenopslag vooral de samenwerking tussen verschillende hersensystemen nodig is en dat zo'n interactie op neurale niveau zich kan uiten in plastische veranderingen op het niveau van de hersencelmembranen. De oude theorie dat bij het leren een soort geheugenmoleculen wordt gevormd en dat deze verantwoordelijk zijn voor de geheugenopslag, is nu verlaten. Volgens huidige opvattingen moeten we werken met een driestadiumtheorie van geheugen (Gibbs en Ng, 1977; Matthies, 1982). Het onmiddellijke geheugen wordt geacht te berusten op veranderingen van reeds bestaande macromoleculen in de synaptische membraan (bijvoorbeeld fosforylering, translocatie van elektrolyten, e.d.). Met name een veranderde driedimensionale structuur zou hierin belangrijk zijn. Het STM, dat minuten tot uren kan duren wordt geacht te berusten op regulatie van enzymatische processen in het gehele synapsedeelte (bijvoorbeeld een langer durende regulatie van het neurotransmittermetabolisme, long term potentiation, dendrietzwelling, e.d.). Tenslotte zal LTM berusten op een regulatie van processen waarbij de celkern van belang is door genexpressie en/of regulatie van RNA- en eiwitsynthese. De aard en de tijdsconstanten van de geheugenopslag hangen mede af van de tijd die nodig is voor transportprocessen: het materiaal wordt vervoerd van de synthese-



gegevens van neurofysiologische overwegingen werd verondersteld dat de informatieopslag plaatsvindt op punten waar verschillende paden convergeren. In het voorgestelde model zou een 'integratorneuron' synapsen ontvangen van inputkanalen van verschillende soort (fig. 2-10) zoals emotionele input, motivationele input en zowel geconditioneerde als ongeconditioneerde input. De transmitter uit de geconditioneerde input verandert tijdelijk de postsynaptische membraanpotential maar leidt niet tot een actiepotential. Als echter gedurende deze periode de ongeconditioneerde input wordt geactiveerd, ontstaat wel een postsynaptische actiepotential. Tegelijk zorgt de tijdelijke depolarisatie ervoor dat de postsynaptische structuur in een gefaciliteerde toestand blijft (bijvoorbeeld door fosforylering). Tegelijk zullen tweede boodschappers zoals cyclisch adenosinemonofosfaat (AMP) of calciumionen wellicht mede onder invloed van de motivationele input leiden tot genexpressie. Het gevolg is de vorming van ribosomaal RNA, messenger RNA en de synthese van polypeptideketens (eiwitten). De volgende stap wordt gekarakteriseerd door een invloed van catecholaminerge neurotransmitters (door Matthies wordt verondersteld dat de dopaminerge of noradrenerge synaps ten grondslag ligt aan de emotionele input). In dit model zou dopamine de cel via de tweede boodschappers instrueren om meer glycoproteïnen te maken; deze worden getransporteerd naar de dendriet en uiteindelijk ingebouwd in die synaptische structuren waar in een eerder stadium al tijdelijke veranderingen waren geïnduceerd. De inbouw van glycoproteïne zou de tijdelijk gefaciliteerde toestand van de postsynaptische membraan omvormen in een permanent geactiveerde. Zoals in het model is te zien, vindt uiteindelijk ook een morfologische verandering plaats, in dit geval de vorming van een dendrietspine (par. 2-5). De tot nu toe verkregen gegevens over de invloed van eiwitsyntheseremmers, ECS en dergelijke zijn te rijmen met dit model (zie fig. 2-10) aangezien het een verklaring geeft voor het verschil tussen onmiddellijk geheugen, STM en aanleren en LTM en retentie. Ook is er een treffende overeenkomst met de conjunctietheorie van neuraal leren (Marr, 1969, 1970; Eccles, 1979; par. 2-4) in die zin dat de essentie van beide modellen neerkomt op een samenkomst van verschillende inputs op hetzelfde neuron op hetzelfde moment. Ook onderzoek naar plastische veranderingen in het centraal zenuwstelsel (par. 2-5) wijst hierop. Het belang van het biochemische model van Matthies is, dat het vrij behoorlijk in overeenstemming is met de informatie die via andere analysemethoden is verkregen (fysiologie, anatomie, e.d.) en dat kan niet van alle biochemische modellen worden gezegd. Als werkhypothese is het model waardevol, omdat het suggereert hoe verschillende soorten input modulerend kunnen werken op de informatieopslag. Als zodanig is het een biochemische invulling van het model van Kornhuber dat is gepresenteerd

in par. 2-4 (zie fig. 2-6) en geeft het ook een mogelijke verklaring voor de manier waarop de z.g. neuropeptiden als een modulator van geheugenprocessen kunnen optreden via een neuropeptiderge input op het integratorneuron of op het systeem waar dat neuron deel van uitmaakt.

## 2-7 Neuropeptiden en geheugen

### ONDERZOEK MET PROEFDIJREN

Dat hypofysehormonen en daarmee verwante neuropeptiden een rol spelen bij leren en geheugen is een conclusie die voortkomt uit het pionierswerk van De Wied en zijn medewerkers (De Wied, 1969; zie Jolles en Verhoeven, 1981; De Wied en Jolles, 1982). Deze hormonen bereiken hun doelorganen in het lichaam via de bloedsomloop en zorgen ervoor dat het organisme optimaal is voorbereid op gedrag dat in een bepaalde omgeving nodig is. Dat ook de hersenen als doelorgaan kunnen optreden, bleek uit experimenten met dieren waarvan de hypofyse operatief was verwijderd. Deze dieren bleken ernstig gestoord in aanleren en onthouden van actief vermijdingsgedrag. Wanneer deze dieren werden behandeld met hypofysehormonen zoals adrenocorticotroop hormoon (ACTH) of vasopressine werd de stoornis opgeheven (voor overzicht, zie De Wied en Jolles, 1982). Ook fragmenten van de genoemde hormonen die vrij zijn van klassiek-endocriene effecten bleken in staat om de leer- en geheugeneffecten te sorteren, hetgeen suggereert dat deze stoffen direct op de hersenen inwerken. Voor deze opvatting pleit ook dat er na centrale toediening veel minder van het peptide nodig is dan na perifere toediening. Ook zijn uitgebreide neuronale netwerken ontdekt die de betrokken hormonen en fragmenten niet alleen in de hypofyse afleveren maar ook in hersenstructuren die zijn geïmpliceerd in geheugenprocessen, zoals de hippocampus, septum, thalamus- en hypothalamuskernen, locus coeruleus e.d. (Buys, in Jolles en Verhoeven, 1982; Jolles, 1983). Vanwege de effecten op, en het voorkomen in het centrale zenuwstelsel worden deze stoffen ook wel 'neuropeptiden' genoemd. Met betrekking tot de hypofyse-achterkwabehormonen is gebleken dat ratten die een verlaagde vasopressinespiegel hebben (hetzij endogeen bepaald door een genetische stoornis, zoals in de Brattleboro-rat; hetzij exogeen opgewekt door behandeling met vasopressine-antilichamen) slechte prestaties leveren in leer- en geheugentaken. Deze prestaties worden genormaliseerd door behandeling met vasopressine. Ook wanneer een geheugenstoornis experimenteel was opgewekt door behandeling met eiwitsyntheseremmers (puromycine), CO<sub>2</sub> of ECS en



bij intacte dieren bleken vasopressine en verwante neuropeptiden het geheugen te verbeteren (zie Dunn, 1980; De Wied, 1983). Met betrekking tot het werkingsmechanisme bleek vasopressine vooral invloed te hebben op consolidatie en retrieval (of een proces dat aan beide ten grondslag ligt).

Een ander hormoon uit de hypofyse-achterkwab – oxytocine – blijkt een werking te hebben die tegengesteld is aan die van vasopressine. Daarentegen hebben hormonen uit de hypofysevoorkwab en daaraan verwante neuropeptiden heel andere gedragseffecten: in de eerste plaats is de werkingsduur veel korter (uren en geen dagen) en in de tweede plaats lijken de effecten beter te beschrijven in termen van verhoogde aandacht of motivatie. De werking van  $\text{ACTH}$  lijkt op basis van de gedrags- en van elektrofysiologische studies vooral te berusten op een beïnvloeding van aandacht en motivationele processen, terwijl dat van vasopressine meer met 'echte' lange-termijngeheugenprocessen te maken heeft.

Wat betreft het cerebrale substraat waarop deze neuropeptiden inwerken is van belang dat  $\text{ACTH}$  een specifieke invloed schijnt te hebben op de systemen in de hersenstam die een rol spelen bij de waakzaamheid en aandacht van het organisme. Dit effect lijkt specifiek te zijn, aangezien de motoriek, als maat voor algehele arousal, niet door het peptide wordt beïnvloed. De Wied suggereerde dat  $\text{ACTH}$  tijdelijk de motivationele waarde van omgevingsprikkels verhoogt door selectief een toestand van arousal te induceren in limbische structuren (De Wied, 1977, in De Wied en Jolles, 1982). Met betrekking tot het werkingsmechanisme van vasopressine blijkt vooral de dorsale noradrenerge bundel van belang te zijn maar ook nigrostriatale dopaminerge banen (zie Bohus e.a., 1982). Wat dat betreft is er een gedeeltelijke overlapping in het werkingsmechanisme van  $\text{ACTH}$ -achtige en vasopressine-achtige neuropeptiden; waarop het verschil in gedragsactiviteit berust is echter nog grotendeels onbekend.

#### BEHANDELING VAN GEHEUGENSTOORNISSEN BIJ DE MENS

De observatie dat neuropeptiden bij proefdieren een effect hebben op leren en geheugen en op de verwante processen aandacht en motivatie, suggereert dat deze stoffen mogelijk een toepassing zouden kunnen hebben in de behandeling van patiënten met stoornissen in deze cognitieve functies. Met het neuropeptide  $\text{ACTH}_{4-10}$  en een  $\text{ACTH}_{4-9}$ -analogon (Org 2766) zijn tot dusver een aantal studies verricht met gezonde vrijwilligers en met patiënten die lijden aan cognitieve functiestoornissen. Een algemene conclusie uit deze studies is, dat deze neuropeptiden de behandelde persoon helpen om gedurende langere tijd op de taak geconcentreerd te blijven (Gaillard, 1981). Dit

effect op de taakgerichte motivatie bij de mens doet denken aan de resultaten van de dierexperimenten waarin het peptide-effect werd geïnterpreteerd in termen van verhoogde aandacht en motivatie. Er is geen bewijs voor dat  $\text{ACTH}$ -achtige peptiden bij de mens een direct effect hebben op meer specifieke cognitieve processen die te maken hebben met leren en geheugen. Wel zou Org 2766 een aanzienlijk effect op de stemming hebben: bij bejaarde patiënten bleek dit peptide de angst (gemeten op een zelfbeoordelingsvragenlijst) te verminderen, evenals de depressiviteit, terwijl zij meer gemotiveerd en vriendelijk waren en meer open en sociaal gedrag vertoonden (verschillende auteurs in Pigache en Rigter, 1981).

Met vasopressine zijn sinds 1978 studies verricht bij verschillende populaties geheugengestoorde patiënten. Helaas verschillen deze klinische onderzoeken in belangrijke aspecten, zoals de soort patiënt, de soort geheugenstoornis en de aard van de methoden om die stoornissen vast te stellen. Ook de toedieningsvorm van het hormoon verschilde. Veel gebruikt zijn het moederhormoon arginine-vasopressine (AVP) of lysine-vasopressine (LVP) met alle perifere bijwerkingen, of het synthetische peptide desamino-D-arginine-vasopressine (DDAVP) dat alleen de renale bijwerkingen heeft, of het neuropeptide desglycinamide-arginine-vasopressine (DGA VP) dat vrij is van bijwerkingen. Verder waren er ook nog verschillen in studie-opzet, toedieningsduur enz. (voor overzicht, zie Jolles, 1983). Ondanks de grote verschillen tussen de studies zijn echter enkele algemene gevolgtrekkingen te maken: relatief veel onderzoek is verricht naar het amnestisch syndroom dat het gevolg is van chronisch alcoholisme, naar geheugenstoornissen als gevolg van schedel-hersenletsel (trauma capitis; zie Deelman en Saan, 1984) en naar geheugenstoornissen samenhangend met veroudering en seniele dementie. Het is duidelijk geworden dat geen peptide-effect aantoonbaar was bij die individuele patiënten uit deze groepen bij wie sprake was van ernstige letsels en van aantoonbare grove neurologische schade. Wanneer een effect werd gerapporteerd, dan was dat bij lichtere gevallen, zoals in het geval van bejaarden met geheugenproblemen (Legros e.a., 1978, in Jolles, 1983). Bij depressieve patiënten en gezonde proefpersonen is ook een significant effect van vasopressine gerapporteerd (bijvoorbeeld Gold e.a., 1979, in Jolles, 1983) evenals bij patiënten met diabetes insipidus (Laczi e.a., in Jolles, 1983). Op grond van de tot nu toe verrichte studies is de hypothese geformuleerd, dat de mate waarin schade aanwezig is in de hersenen bepaalt in hoeverre nog een cerebraal substraat aanwezig is waarop het neuropeptide zijn effect kan sorteren (Jolles en Verhoeven, 1981; Jolles, 1983). In overeenstemming met deze opvatting zijn de gegevens uit dierexperimenten waarin bleek dat geen gedragseffecten van vasopressine meer zijn op te wekken na destructie van bepaalde limbische structuren (septum, amygdala



en dorsale hippocampus). Zoals eerder betoogd, zijn dit structuren die voor het vastleggen van nieuwe informatie essentieel zijn. Tevens eindigen vasopressinerige vezels op deze structuren. Het is dus mogelijk dat bij destructie van deze – en andere – limbische structuren het neuronale substraat wordt beschadigd waarlangs vasopressine zijn effect sorteert. Het is dezelfde neuronale substraat dat is beschadigd bij dementiën van het type Alzheimer (par. 2-6), bij ernstig schedelletsel waarbij de hersenstam en ascenderende banen zijn beschadigd (b.v. stamcontusie) en bij het syndroom van Korsakoff waarbij structuren in en rond het diencephalon zijn gelaedeerd. De klinische gegevens die tot nu toe zijn verkregen suggereren dat ook dat een therapeutische werking van vasopressine-achtige neuropeptiden het meest te verwachten is bij patiënten zonder uitgebreid anatomisch letsel in de hersenen zoals bij lichte hersenschudding, bij vroege beginnende dementie en bij de 'benign senescent forgetfulness' (zie par. 2-3).

## 2-8 Samenvatting

In dit hoofdstuk is een poging gedaan om verschillende invalshoeken van waaruit naar 'leren en geheugen' wordt gekeken, naast elkaar te zetten teneinde meer inzicht te krijgen in het daaraan ten grondslag liggende cerebrale substraat. Met betrekking tot geheugenstoornissen bij patiënten bleek dat er vele soorten geheugen zijn en dat een geheugenklacht nog niet hetzelfde is als een geheugenstoornis (par. 2-3). De neuropsychologie van leren en geheugen laat duidelijk zien dat aan verschillende aspecten van geheugen een verschillend neuroanatomisch substraat ten grondslag ligt waarbij grofweg een onderscheid te maken is tussen de neocortex (plaats waar de lange-termijnopslag of storage plaatsvindt), structuren in het limbische systeem (benodigd voor het *proces* van geheugenconsolidatie), de frontale neocortex (nodig voor het coderen en voor het actieve zoeken naar reeds opgeslagen informatie) en ascenderende banen vanuit de hersenstam (nodig voor het vormen van een soort algehele toestand van activatie waarin geheugenopslag optimaal kan plaatsvinden). In de kliniek en met experimenten met dieren is vooral veel onderzoek gedaan naar de geheugenprocessen die samenhangen met fysiologische, biologische en chemische processen in subcorticale systemen. Met betrekking tot de neurale banen die verantwoordelijk zijn voor de opslag van nieuw aangeleerde informatie is duidelijk dat limbische circuits waarin de hippocampus en de dorsomediale kern van de thalamus participeren, van cruciaal belang zijn (par. 2-4). Vigerende theorieën benadrukken de structurele eigenschappen van deze circuits

waardoor deze in staat zijn om nieuwe informatie gedurende enige tijd te laten 'rondzingen'. Aldus kunnen deze limbische systemen de structurele basis vormen voor datgene wat we kunnen omschrijven als het 'korte-termijngeheugen'. Een analyse op dieper niveau zou dit mogelijk worden gemaakt door tijdelijke veranderingen in de synaptische effectiviteit van de contacten tussen neuronen (par. 2-5). Covalente veranderingen in membraanmoleculen, conformatieveranderingen en veranderingen in ionenstromen zouden daaraan weer ten grondslag liggen (par. 2-6).

Binnen alle analyse niveaus wordt benadrukt dat voor een effectieve geheugenopslag een z.g. 'convergente input' nodig is; de essentie van deze opvatting is dat input A, B, ... enz. in een systeem bepalen hoe efficiënt de input P, Q, ... enz. op datzelfde systeem worden verwerkt. Bij motorisch leren in het cerebellum bepaalt de climbing fibre input, welke mossy fibre input wordt verwerkt; in de visuele cortex van de kat bepaalt de input uit het ene oog de mate waarin de input uit het andere oog op die cel kan synapseren, in een bepaald biochemisch geheugenmodel wordt door motivationele, emotionele en andere inputs bepaald in hoeverre een nieuwe synaptische verbinding kan worden gelegd. Een modulatie van de ene input door de andere is de essentie van al deze kwalitatief verschillende systemen. Het is duidelijk dat met de uiteindelijke lange-termijngeheugenopslag morfologische veranderingen samengaan, zoals een toename van aantal of grootte van de synapsen, dendriten, spines enz. Op biochemisch niveau ligt een vergrotinge aanmaak van celbouwstenen zoals eiwitten, membraanlipiden en dergelijke daaraan ten grondslag, en om dit mogelijk te maken heeft de biosynthetische machinerie van de cel, met als eerste stap de aanmaak van nucleinezuren (RNA), hard moeten werken. De als tweede stap gevormde eiwitten kunnen uiteindelijk dienst doen als structurele eiwitten, als receptormoleculen of als enzymen. Als zodanig kunnen ze een enorme structurele en functionele verandering tot stand brengen op het niveau van de cel en de celmembraan en dus de verbindingen tussen cellen veranderen. Slechts in die dynamische zin is te denken aan 'de biochemische basis van leren en geheugen'. Het zijn deze biochemische processen die door eiwitsynthesemmers en ECS worden geblokkeerd of vertraagd, met als gevolg een verstoring van het lange-termijngeheugen. Zoals boven reeds aangegeven, berusten aanleren en het korte-termijngeheugen veeleer op een volgehouden elektrische activiteit in een neuronaal circuit zoals die in de cirkel van Papez in het limbische systeem.

Van belang bij het vergelijken van geheugenprocessen bij mens en dier is vooral het verschil in de aard van de geheugenprocessen. Er is een continuum van hoger-cognitieve, perceptuele en motorische functies, waarbij in het proefdiersonderzoek de nadruk op de motorische functies ligt en bij de mens

op de hoger-cognitieve. Dit onderscheid is relevant omdat de relatieve bijdrage van de verschillende hersensystemen bij de verschillende functies geheel anders ligt. Bij puur motorisch leren bijvoorbeeld is er een vrijwel exclusieve betrokkenheid van het cerebellum dat geen rol speelt in puur cognitieve taken. Verder is het verschil in temporale aspecten van de geheugenopslag bij mens en dier van belang, aangezien er aanwijzingen zijn dat de geheugenconsolidatie bij lagere diersoorten (goudvis) langzamer verloopt dan bij hogere (rat) en deze weer langzamer dan bij de mens.

Met betrekking tot de vraag in hoeverre de kennis omtrent het neuroanatomische, neurobiologische en neurochemische substraat van leren en geheugen ons iets verder helpt met een beter begrip van geheugen en geheugenfunctiestoornissen bij de mens: op grond van het bovenstaande kan de stelling worden geformuleerd, dat in de eerste plaats de diagnostiek van patiënten die aan dit soort stoornissen lijden daarbij zeer is gebaat. Een fijnere differentiatie tussen soorten geheugen moet op deze manier mogelijk zijn, en dus ook een betere begeleiding en uiteindelijk therapie. Een betere kennis van de plaatsen in de hersenen waar sprake is van letsel, kennis van de daarbij betrokken neurotransmitters en andere modulerende stoffen en van de verstoorde biochemische processen moet kunnen leiden tot de ontwikkeling van betere behandelingsmethoden. Een nieuwe ontwikkeling daarin is bijvoorbeeld de potentiële klinische toepasbaarheid van neuropeptiden; doordat deze substanties lichaamseigen zijn vormt het gebruik ervan een principiële vernieuwing in het gebruik van medicamenten voor de verbetering van cognitieve functies. Ook de z.g. 'zintuiglijk verrijkte omgeving' zou wellicht een belangrijke rol kunnen spelen in het langer valide houden van zowel ouderen als mensen in de vroege ontwikkelingsstadia van seniele dementie.

Dit artikel is opgedragen aan prof. dr. D. de Wied en prof. dr. W. H. Gispen.

## Literatuur

- Agranoff, B. W. 'Learning and memory: biochemical approaches'. In: *Basic Neurochemistry* (G. J. Siegel, R. Wayne Albers, B. W. Agranoff, en R. Katzman, red.). Little, Brown & Co., Boston, 1981, 801-820.
- Andersen, P., Bliss, T. V. P. en Skrede, K. G. 'Lamellar organisation of hippocampal excitatory pathways'. *Exp. Brain Res.*, 13 (1971), 222-238.
- Andersen, P., Bland, B. H. en Dudar, J. D. 'Organisation of the hippocampal output'. *Exp. Brain Res.*, 17 (1973), 152-168.

- Bar, P. R., Jolles, J., Oestreicher, B., Zwiers, H., van Someren, H., Schotman, P. en Gispen, W. H. 'Phosphorylation of synaptic membrane constituents: target of modulation by behaviorally active neuropeptides'. In: *Neuronal plasticity and memory formation* (C. Ajmone Marsan en H. Matthies, red.). Raven Press, New York, 1982, 123-136.
- Barraco, R. A. en Stettner, L. J. 'Antibiotics and memory'. *Psychol. Bull.*, 83 (1976), 242-302.
- Below, R. F., Kesner, R. P. en Parlow, L. M. 'Passive avoidance impairments in rats following cycloheximide injection into the amygdala'. *Brain Res.*, 158 (1978), 171-188.
- Birren, J. E. en Schaie, K. W. *Handbook of the psychology of aging*. Van Nostrand Reinhold Co., New York, 1977.
- Bohus, B., Conti, L., Kovács, G. en Versteeg, D. H. G. 'Modulation of memory processes by neuropeptides: interaction with neurotransmitters'. In: *Neuronal plasticity and memory formation* (C. Ajmone Marsan en H. Matthies, red.). Raven Press, New York, 1982, 75-88.
- Botwinick, J. 'The neuropsychology of aging'. In: *Handbook of clinical neuropsychology* (S. B. Filskov en T. J. Boll, red.). Wiley, New York, 1981, 135-171.
- Corkin, S., Davis, K. L., Growdon, J. H., Usdin, E. en Wurtman, R. J. (red.) *Alzheimer's disease, a report of progress in research*. Raven Press, New York, 1981.
- Cragg, B. G. 'The development of synapses in kitten visual cortex during visual deprivation'. *Exp. Neurol.*, 46 (1975), 445-451.
- Cupello, A. en Hydén, H. 'Studies on RNA metabolism in the nerve cells of hippocampus during training in rats'. *Exp. Brain Res.*, 31 (1978), 143-152.
- Deelman, B. G. en Saan, R. J. 'Geheugentstoornissen'. In: *Traumatische hersenletsels* (J. M. Minderhoud en A. H. van Zomeren, red.). Bohn, Scheltema & Holkema, Utrecht, 1984, 174-195.
- Dunn, A. J. 'Neurochemistry of learning and memory: an evaluation of recent data'. *Ann. Rev. Psychol.*, 31 (1980), 343-390.
- Eichenbaum, H., Quenon, B. A., Heacock, A. M. en Agranoff, B. W. 'Differential behavioral and biochemical effects on regional injection of cycloheximide into mouse brain'. *Brain Res.*, 101 (1976), 171-176.
- Gaillard, A. W. K. 'Actin analogs and human performance'. In: *Endogenous peptides in learning and memory processes* (J. L. Martinez, jr., R. A. Jensen, R. B. Messing, H. Rigter en J. L. McGaugh, red.). 1981, 181-196.
- McGaugh, J. L. 'Time dependant processes in memory storage'. *Science*, 153 (1966), 1351-1358.
- Gibbs, M. E. en Ng, K. T. 'Psychobiology of memory: towards a model of memory formation'. *Biobehav. Res.*, 1 (1977), 113-136.
- Haychock, J. W., van Buskirk, R., Gold, P. E. en McGaugh, J. L. 'Effects of diethylthiocarbamate and fusaric acid upon memory storage processes in rats'. *Eur. J. Pharmacol.*, 51 (1978), 261-273.
- Hubel, D. H. en Wiesel, T. M. 'The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens'. *J. Physiol.*, 906 (1970), 416-436.
- Ito, M. 'Cerebellar learning control of vestibulo-ocular mechanisms'. In: *Mechanisms*

- in *transmission of signals for conscious behavior* (T. Desiraju, red.). Elsevier, Amsterdam, 1975, 1-22.
- Jolles, J. en Verhoeven, W. M. A. *Neuropeptiden en cognitieve functiestoornissen bij de oudere wordende mens*. Gerontol. reeks, deel 11 (D. L. Knook en W. J. A. Goedhart, red.). Stafleu, Alphen a/d Rijn, 1981, 103-121.
- Jolles, J. en Hijman, R. 'The neuropsychology of aging and dementia'. In: *Developments in Neurology*, 7 (1983), 227-250.
- Jolles, J., Hijman, R. en Gaillard, A. W. K. 'Memory Disorders and Vasopressin'. In: *Integrative neurohumoral mechanisms* (L. Angelucci, D. de Wied, E. Endrőci en U. Scapagnini, red.). Elsevier, Amsterdam, 1983, 63-73.
- Jolles, J. 'Vasopressin-like peptides and the treatment of memory disorders in man'. *Progress in Brain Research* (1983), 169-183.
- Jolles, J. 'Neurotransmitters, neuropeptiden en seniele demantie'. *Moderne Geriatrie*, 9 (1984), 417-421.
- Key, S. S. 'The biogenic amines in the central nervous system: their possible roles in arousal, emotion and learning'. In: *The Neurosciences. Second Study Program* (F. O. Schmidt, red.). Rockefeller Univ. Press, New York, 1970, 324-326.
- Kornhuber, H. H. 'Neural control of input into long-term memory: Limbic system and amnesic syndrome in man'. In: *Memory and transfer of information* (H. P. Zippel, red.). Plenum Press, New York, 1973, 1-22.
- Lhermitte, F. L. en Signoret, J. L. 'Analyse neuropsychologique et differentiation des syndromes amnésiques'. *Revue Neurologique*, 126 (1972), 161-178.
- Luria, A. R. 'The neuropsychology of memory'. V. H. Winston and Sons, Washington, 1976.
- Luria, A. R. *Grondslagen van de neuropsychologie*. Van Loghum Slaterus, Deventer, 1982.
- Mair, G. P., Warrington, E. K. en Weiskrantz, L. 'Memory disorders in Korsakoff's psychosis'. *Brain*, 102 (1979), 749-783.
- Marr, D. 'A theory of cerebellar cortex'. *J. Physiol.*, 202 (1969), 437-470.
- Marr, D. 'A theory for cerebellar neocortex'. *Proc. Roy. Soc. London (B)*, 176 (1970), 161-234.
- Matthies, H. 'Plasticity in the nervous system. An approach to memory research'. In: *Neuronal plasticity and memory formation* (C. Ajmone Marsan en H. Matthies, red.). Raven Press, New York, 1982, 1-15.
- McEntee, W. J., Biber, M. P., Perl, D. P. en Benson, D. F. 'Diencephalic amnesia reappraised'. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 39 (1976), 436-441.
- McGeer, P. L., Eccles, J. C. en McGeer, E. G. 'Neuronal mechanisms in learning and memory'. In: *Molecular neurobiology of the mammalian brain*. Plenum Press, New York, 1978, 501-535.
- Newcombe, F. 'Memory: A neuropsychological approach'. *Trends Neurosci.*, 3 (1980), 179-182.
- Pandya, D. N. en Seltzer, B. 'Association areas of the cerebral cortex'. *Trends Neurosci.*, 5 (1982), 386-394.
- Pigache, R. M. en Rieger, H. 'Effects of peptides related to ACTH on mood and vigilance in man'. In: *Frontiers in hormone research* (L. H. Rees en T. J. B. van Wimersma Greidanus, red.). Karger, Basel, 1981.
- Rainbow, T. C. 'Role of RNA and protein synthesis in memory formation'. *Neurochem. Res.*, 4 (1979), 297-312.
- Rose, S. P. R. en Longstaff, A. 'Neurochemical aspects of learning and memory'. In: *Neurobiology of learning and memory* (J. L. McGaugh en R. Thompson, red.). Plenum, New York, 1981.
- Rosenzweig, H. R., Bennett, E. L. en Diamond, M. C. 'Clinical and anatomical plasticity of the brain. Replications and extensions'. In: *Macromolecules and behavior*, 2e druk (J. Gaito, red.). Appleton-Century-Crofts, New York, 1972, 205-207.
- Rossor, M. N. 'Neurotransmitters and CNS disease'. *The Lancet*, (1982), 1200-1204.
- Routtenberg, A. 'Memory as a posttranslational modification of brain proteins'. In: *Neuronal plasticity and memory formation* (C. Ajmone Marsan en H. Matthies, red.). Raven Press, New York, 1982, 17-24.
- Russell, E. W. 'The pathology and clinical examination of memory'. In: *Handbook of clinical neuropsychology*, (S. B. Filskov en L. J. Boll, Red.). Wiley, New York, 1981, 287-319.
- Shashoua, V. E. 'The goldfish as a model experimental animal for studies of biochemical correlates of the information storage process'. In: *Model Systems in Biological Psychiatry* (D. J. Ingle en H. M. Stein, red.). MIT Press, London, 1978, 166-189.
- Squire, L. R. en Schapfler, W. T. 'Memory and memory disorders: A biological and neurologic perspective'. In: *Handbook of biological psychiatry III* (H. M. van Praag, M. H. Lader, O. J. Rafaelsen en E. J. Sachar, red.). M. Dekker Inc., New York, 1981, 309-342.
- Thomassen, A. J. W. H. en Kempen, G. A. M. 'Geheugen'. In: *Handboek der Psychonomie*. Van Loghum Slaterus, Deventer, 1976, 354-387.
- Walsh, K. W. *Neuropsychology. A clinical approach*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1978.
- Wied, D. de 'Effects of peptide hormones on behavior'. In: *Frontiers in Neuroendocrinology* (W. F. Ganong en L. Martini, red.). Oxford Univ. Press, London-New York, 1969, 97-140.
- Wied, D. de 'Central actions of neurohypophyseal hormones'. *Progr. Brain Res.*, 60 (1983), 155-167.
- Wied, D. de en Jolles, J. 'Neuropeptides derived from pro-opiomelanocortin: Behavioral, physiological and neurochemical effects'. *Physiol. Rev.*, 62 (1982), 976-1059.